

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE
FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

ANNEE 1972

N° D'ORDRE : 66

LES MANIFESTATIONS CUTANEEES DE LA MALADIE DE HODGKIN

A propos de 94 malades
porteurs de cette affection

THESE
présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

par
Monsieur Jean-Pierre FILLON
Interne des Hôpitaux
Né à Grenoble - 38

Soutenue publiquement le 19 Octobre 1972
devant la commission d'Examen

MM. P. DUGOIS Président
Y. MAZARE
D. HOLLARD
P. AMBLARD



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544304_0006

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE
FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

ANNEE 1972

N° D'ORDRE :

LES MANIFESTATIONS CUTANEEES DE LA MALADIE DE HODGKIN

A propos de 94 malades
porteurs de cette affection

THESE
présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

par
Monsieur Jean-Pierre FILLON
Interne des Hôpitaux
Né à Grenoble - 38

Soutenue publiquement le 19 Octobre 1972
devant la commission d'Examen

MM. P. DUGOIS Président
Y. MAZARE
D. HOLLARD
P. AMBLARD

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PERE

en témoignage de mon affectueuse reconnaissance

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

en gage d'affection et de reconnaissance

A MA FEMME

ce travail est également le sien

A STEPHANE, mon fils

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. DUGOIS

Professeur de Clinique Dermatologique et Syphyligraphique

qui nous fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre Jury, nous l'en remercions.

La chaleur de son accueil lorsque nous
lui avons fait part de notre vocation dermatolo-
gique reste fidèle à notre mémoire.

Qu'il trouve, ici, un hommage respec-
tueux à son sens clinique et à sa grande expé-
rience de la dermatologie.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Y. MAZARE
Professeur de Clinique Médicale

Deux semestres passés dans son service
nous ont fait mesurer l'étendue de sa culture,
de sa sagesse et de sa courtoisie.

Qu'il trouve, ici, l'expression de notre
profond attachement.

Monsieur le Professeur D. HOLLARD
Maître de Conférences Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous fait en acceptant de juger ce travail.

Qu'il veuille y trouver l'expression
de notre gratitude pour les dossiers qu'il a
bien voulu nous laisser compulser, ainsi qu'un
hommage au dynamique chef d'équipe qu'il est.

Monsieur le Professeur P. AMBLARD
Maître de Conférences Agrégé

Il nous a inspiré ce travail et encouragé
de ses conseils.

La soirée hebdomadaire qu'il soustrait,
depuis trois ans, à sa vie familiale pour enseigner
la dermatologie aux internes du service,
lui vaut toute notre gratitude et notre estime.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

Monsieur le Docteur VALOIS
Monsieur le Professeur SEIGNEURIN
Monsieur le Professeur REBOUD
Monsieur le Professeur CALAS
Monsieur le Professeur PIAGET
Monsieur le Professeur MAZARE

INTERNAT F.F. :

Monsieur le Professeur HOLLARD

INTERNAT :

Monsieur le Professeur FAU
Monsieur le Professeur PERRET
Monsieur le Professeur DUGOIS
Monsieur le Professeur AMBLARD
Monsieur le Professeur VROUSOS
Monsieur le Professeur MAZARE

A Monsieur le Professeur Agrégé C. VROUSOS

Nous gardons un précieux souvenir du semestre passé dans son service, au cours duquel nous avons découvert sa rigueur intellectuelle et sa passion pour son métier.

Grâce à lui, nous avons pu observer de nombreux patients.

Qu'il veuille croire en notre respectueux attachement.

A Messieurs les Docteurs

L. KOLODIE

R. SCHAEERER

J.J. SOTTO

J.C. BENSA

qui nous ont permis d'observer des malades et aidés de leurs conseils amicaux.

A Monsieur le Docteur M. LOUVET

Il est notre premier Maître en dermatologie et nous a appris à aimer cette spécialité au point d'en faire la nôtre.

Qu'il soit assuré de notre sincère reconnaissance.

Au service de Dermatologie du C.H.U. de GRENOBLE.

CHAPITRE I

=====

INTRODUCTION

La diversité des manifestations cutanées de la maladie de Hodgkin a suscité, depuis le début du siècle, de nombreuses publications.

Ce sont, pour la plupart, des rapports de cas isolés et les travaux de synthèse sont peu nombreux : les uns anciens et incomplets (37) (34), les autres traitant globalement des altérations cutanées observées au cours de la maladie de Hodgkin, des leucoses et du lymphosarcome (122) (18).

Quant aux traités classiques, ils ne réservent à cette question qu'une place modeste.

Le but de ce travail est donc de reprendre les observations les plus marquantes de la littérature, d'essayer d'en dégager une classification logique et de confronter cette étude avec une expérience personnelle portant sur 94 sujets atteints d'une maladie de Hodgkin.

Nous nous proposons également de mettre en relief la valeur diagnostique de certaines manifestations, précédant souvent l'affection de plusieurs semaines, mois ou années et dont l'observation doit faire systématiquement rechercher une maladie de TALTAUF-STERNBERG.

Enfin, les récents progrès de l'immunologie permettent une meilleure appréciation du pronostic de l'affection et de l'efficacité des thérapeutiques. La place importante des tests cutanés dans l'inventaire immunologique mérite que l'attention soit attirée sur les rapports pouvant exister entre trouble immunitaire et manifestation cutanée.

C H A P I T R E I I

=====

H I S T O R I Q U E

Aux descriptions cliniques de Thomas HODGKIN (1832) WILKS (1865), TROUSSEAU (1866), KUNDRAT (1893), ont succédé les travaux histologiques de STERNBERG, PALTAUF, Dorothy REED qui isolent l'aspect particulier du granulome Hodgkinien. Dès lors s'affrontent les partisans de l'origine tuberculeuse, inflammatoire et tumorale de cette maladie qui peu à peu se dégage du cadre des leucémies et du lymphosarcome.

CHEVALLIER et BERNARD en 1932 (40) individualisent nettement l'affection et insistent sur la juxtaposition d'une prolifération maligne et d'une réaction inflammatoire et proposent une première conception d'ensemble du système réticulo-endothélial.

L'année 1966 est une grande date de l'histoire du Hodgkin avec le symposium international de PARIS-RYE qui définit les critères diagnostiques, les stades cliniques et histologiques de la maladie, précise les schémas thérapeutiques en fonction de ces stades et introduit, enfin, la notion de guérison possible.

La période immunologique, dans laquelle la maladie est entrée depuis quelques années, apporte une conception dynamique du lymphogranulome hodgkinien s'opposant à la prolifération maligne des cellules réticulaires.

La porte est ainsi ouverte à l'immunothérapie spécifique fondée sur la néo-antigénicité des cellules réticulaires malignes.

Si les atteintes ganglionnaires et splénique ont retenu, en premier lieu, l'attention des auteurs, le début de ce siècle a vu la description des atteintes extra-ganglionnaires.

ZIEGLER, en 1911,(163), fait le point des différentes publications et évalue les manifestations cutanées à 25 % des cas, dont 5 à 12 % précèdent les adénopathies. Parallèlement, BUNTING et YATES, ainsi que WESTPHAL publient des résultats similaires. COLE (37), en 1917, propose une première classification des lésions cutanées en fonction de leur fréquence : le prurit vient en tête, suivi du prurigo, de l'urticaire, puis de manifestations qu'il considère comme rares (érythrodermie exfoliante, bulles, troubles sudoraux, troubles trophiques, tumeurs).

Puis, avec ARNDT, s'élabore la notion de manifestation spécifique et non spécifique ; c'est ainsi qu'en 1952, PIAGGIO-BLANCO propose le schéma suivant, auquel s'ajoute l'ichtyose acquise, décrite quelques années auparavant :

- Lésions toxiques (Prurit, prurigo, érythème, atrophie ichtyosiforme, plaques squameuses, mélanose)
- Lésions secondaires à l'infiltration spécifique du derme (tumeurs dont la fréquence de l'ulcération est soulignée)
- Lésions de physiopathologie diverse (érythrodermie généralisée, oedèmes, éruptions herpétiques, altérations de la peau recouvrant les adénopathies).

Depuis cette étude d'ensemble, dont nous verrons les points de divergence avec la nôtre, les publications que nous avons retrouvées dans la littérature sont pour la plupart sélectives, n'envisageant qu'une manifestation à la fois.

Ces vingt dernières années furent essentiellement consacrées à l'ichtyose acquise et à sa pathogénie, au zona et aux problèmes de défense contre l'agression virale chez le hodgkinien, à la granulomatose primitivement cutanée avec toutes les incertitudes nosologiques qu'elle présente.

La description de manifestations nouvelles, enfin, a élargi le cadre classique de la question.

C H A P I T R E I I I

=====

P L A N D ' E T U D E

I) MANIFESTATIONS SPECIFIQUES

Aspects étiologiques

 " cliniques

 " histologiques

Place dans la maladie ; essai de classification

Pathogénie

Valeur pronostique

II) MANIFESTATIONS NON SPECIFIQUES

A) MANIFESTATIONS FREQUENTES :

- Prurit et Prurigo
- Zona
- Ichtyose et Erythrodermie exfoliante

B) MANIFESTATIONS RARES :

- Acanthosis nigricans
- Dermatomyosite
- Lupus érythémateux
- Erythème noueux
- Pigmentations
- Aspects poïkilodermiques
- Urticaire pigmentaire
- Eruptions bulleuses
- Vascularites
- Syndrome de LYELL
- Amylose
- Mucinose

- Eruptions érythémateuses
- Erythroze palmaire

C) SYNDROMES IMMUNOPRIVES CONGENITAUX A MANIFESTATIONS CUTANÉES ET MALADIE DE HODGKIN. ESSAI DE CORRELATION ENTRE IMMUNOLOGIE ET MANIFESTATIONS CUTANÉES DE CETTE AFFECTION.

D) TABLEAU RECAPITULATIF DE NOTRE SÉRIE.

E) CONCLUSIONS.

CHAPITRE IV

=====

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES SPÉCIFIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN

DEFINITION

Pour la majorité des auteurs, le terme spécifique est à réserver aux lésions reproduisant, dans le derme, la prolifération réticulaire maligne associée au granulome hodgkinien ; certains (158) ont voulu étendre ce vocable à des dermatoses dont la fréquence est nettement plus grande dans la maladie de Hodgkin que dans les autres affections malignes, telle l'ichtyose acquise, bien que celle-ci ne reproduise en aucun cas l'image histologique de l'affection causale.

Nous pensons qu'une telle conception entraîne une confusion supplémentaire et qu'il faut s'en tenir à une définition histologique.

HISTORIQUE

Les premières observations de lésions spécifiques sont dues aux descriptions de PINKUS (1899), de GROSZ qui créent le terme de lymphogranulomatose cutanée, de ZIEGLER (163).

COLE (37) en souligne la rareté et n'en retrouve qu'un seul cas dans sa série de 33 malades.

En 1937, SENEAR et CARO (141) n'en retrouvent que 36 cas dans la littérature.

ETIOLOGIE

- Fréquence : elles sont, en fait, loin d'être exceptionnelles

puisque PIAGGIO-BLANCO (122) les évalue à 3,5 %, EPSTEIN et Mc EACHERN (65) à 7 %.
Dans notre série nous en trouvons 4 cas, soit un taux pratiquement équivalent au premier résultat ci-dessus.
Cette fréquence est nettement inférieure à celle des autres hémopathies malignes : leucoses et lymphosarcome pour lesquels les auteurs donnent 18 % (65) et 7 % (122).

- Age : la moyenne des 48 cas de la littérature que nous

avons étudiés est de 38 ans ; ce chiffre est supérieur de 10 ans à l'âge moyen de découverte de la maladie.
Les âges extrêmes que nous retrouvons vont de 12 à 64 ans et, conformément à BERTAGGIA (17), les lésions spécifiques de la peau sont rares chez l'enfant.

- Sexe : dans notre moyenne des cas publiés, il est de 1,5

homme pour une femme, ce qui est, là encore, superposable au sex-ratio de la maladie de Hodgkin.

ASPECTS CLINIQUES

Les lésions se signalent par leur grand polymorphisme ; nous allons les envisager successivement de façon analytique.

- 1 - LES TUMEURS réalisent des excroissances indolentes dont la taille peut atteindre 10 centimètres (151). Le plus souvent uniques ou en petit nombre, elles peuvent, par confluence, réaliser des masses bosselées. Leur taille est souvent en rapport inverse de leur nombre (122).

Le tégument qui les recouvre est soit d'aspect normal ou un peu atrophique, soit d'aspect érythémateux ou violacé. En général mobiles sur les plans profonds, elles peuvent être adhérentes, en particulier à l'os (141).

Leur mode d'installation est en règle rapide ; leur régression spontanée fréquente avec cicatrice déprimée (122). Elles sont de consistance ferme, cependant à un degré moindre que celles du lymphosarcome (65).

- 2 - LES NODULES ont des caractères semblables et ne se distinguent que par une taille et un relief moindres. Ils peuvent être franchement inflammatoires, douloureux à la pression (150) et s'accompagner de prurit (133).

Leur surface est souvent aplatie. Des nodules isolés ont été signalés (53), mais ils sont en général multiples, à groupement régional (141) ou disséminés (54).

Par confluence, ils peuvent réaliser de vastes placards (68) Ils peuvent, comme les tumeurs, régresser spontanément, parfois très vite, en une semaine (141).

- 3- LES PLACARDS INFILTRES ont été signalés par plusieurs auteurs (150) (26) (68). Ils réalisent des plaques ou nappes, de surface érythémato-squameuse, lichénifiée ou eczématoïde, donnant au palper une nette impression d'infiltration, allant parfois jusqu'à l'hypoderme (152) Ils sont souvent très prurigineux.

- 4 - LES ULCERATIONS ont une particulière fréquence dans la maladie de Hodgkin, et pour PIAGGIO-BLANCO (122) sont un bon critère différentiel au sein des hémato-dermies.

Elles peuvent survenir soit primitivement en peau saine, soit sur les tumeurs, les nodules, les placards infiltrés, mais aussi en regard des adénopathies (100) (141) sur un tégument érythémateux ou rhomboïdal (37).

Ce dernier aspect a tendance à devenir historique, les adénopathies étant, dans l'immense majorité des cas, dépistées et traitées avant leur ulcération à la peau.

Leurs bords et leurs contours sont nets, sans décollement ; la berge est souvent surélevée, infiltrée, le fond est irrégulier gris, sanieux, suppurant par endroits, d'aspect cérébriforme et hémorragique en d'autres (59).

La douleur est modérée ou très vive, selon l'atteinte des structures sous-jacentes. Sur les nodules, elles sont volontiers de petite dimension et taillées à pic (141).

A l'inverse, en peau saine, sur les tumeurs et en regard des adénopathies, elles peuvent prendre des dimensions considérables et une évolution phagédénique (141) (118) (67).

5 - LES PAPULES font également partie de ce tableau :

Elles sont rouges, de petite taille, sujettes à des poussées évolutives suivies de régressions spontanées et de récédives (150).

Leur groupement peut aboutir à des plaques érythémateuses (54).

6 - LES ASPECTS MACULEUX, à type de taches violacées, circulaires, s'effaçant partiellement à la vitropression ne sont retrouvés que chez le jeune malade de DUGOIS (55), étudié dans la thèse d'IMBERT (86), dont nous rappellerons l'observation plus loin.

7 - L'ASSOCIATION de ces diverses lésions élémentaires contribue au grand polymorphisme de ces atteintes spécifiques : vaste ulcération entourée de multiples petites papules (150), ulcère entouré d'un placard infiltré (141), tumeur (26) ou nodule (104) sur plaque infiltrée d'aspect lichenoïde.

8 - L'ERYTHRODERMIE dite MALIGNE a sa place parmi les lésions spécifiques, malgré la rareté des cas rapportés dans la maladie de Hodgkin.

A notre connaissance, les seuls cas entrant dans ce cadre sont rapportés par MONTGOMERY (110) et DUJARDIN (57). Avant eux, KAPOSI avait décrit un tableau de "lymphadénie pernicieuse", associant des nodules d'histologie spécifique, sur fond érythémateux.

MONTGOMERY individualise parfaitement ce type d'érythrodermie maligne qu'il oppose à l'érythrodermie exfoliante par son caractère infiltré et sa desquamation fine, peu abondante voire nulle.

Le premier examen histologique de son malade montrait un infiltrat plus dense et des cellules de STERNBERG typiques.

Nous nous rallions à cette distinction, pensant que l'érythrodermie exfoliante doit être classée au sein des lésions cutanées non spécifiques de l'affection dans le même groupe que les érythrodermies ichtyosiformes.

L'observation d'une de nos malades, relatée plus loin, nous paraît confirmer cette hypothèse.

Il faut souligner la rareté de l'érythrodermie maligne dans la maladie de Hodgkin par rapport au mycosis fongoïde et aux réticuloses.

Topographie de ces lésions :

Certaines, en rapport direct avec les adénopathies ont une topographie régionale : cervicale, sus-claviculaire, axillaire, inguinale ; c'est le plus souvent le cas pour les ulcérations, il en est parfois de même pour les nodules.

En dehors de cette particularité topographique, les lésions sont ubiquitaires : aucune région de l'organisme n'est épargnée, mais il apparaît que certaines sont plus souvent atteintes : cuir chevelu, front, région rétro-auriculaire, face antérieure du thorax, cuisses.

Des topographies insolites, comme au conduit auditif externe (75), ont été décrites, réalisant un tableau trompeur d'otite aiguë.

ASPECTS HISTOLOGIQUES

Dans un bon nombre de publications (68) (69) (53), l'aspect microscopique du derme reproduit celui de l'affection causale, au point que le diagnostic est possible sur la seule biopsie cutanée.

Mais les lésions cutanées spécifiques sont loin de toutes présenter cet aspect et, avec LEVER (Histopathologie de la peau, Paris, MASSON 1968), nous pensons que l'image caractéristique est surtout retrouvée dans les tumeurs et les nodules : il en est ainsi dans la première observation que nous relaterons.

Dans ces cas, en l'absence d'ulcération, l'épiderme est soit normal, soit d'aspect atrophique ou "tendu à se rompre" (150, cas I et II).

Le derme est le siège d'un infiltrat cellulaire polymorphe au sein duquel on peut individualiser deux populations cellulaires :

- des cellules réticulaires présentant des signes de malignité de degré variable, allant de la simple atypie à l'aspect caractéristique de cellule de REED-STERBERG, élément de grande taille à noyau plurilobé (59) (141) (26).
- une prolifération de multiples éléments cellulaires inflammatoires, dépourvus de signe de malignité ; les proportions cellulaires sont très variables d'une observation à l'autre : les unes (59) sont à prédominance lymphocytaire, les autres histiocytaires (150). Les polynucléaires neutrophiles sont retrouvés en petit nombre de façon constante ; quant aux éosinophiles ils sont souvent abondants (59), dans d'autres cas en nombre modeste (150, cas I), ailleurs absents (141), aussi nous rangeons nous à l'avis de MONTGOMERY (110) qui n'accorde aucune valeur diagnostique à la présence d'éosinophiles dans le Hodgkin à forme cutanée, une importante éosinophilie se retrouvant dans bon nombre de dermatoses bénignes. Cet auteur considère qu'il en est de même pour l'éosinophilie sanguine. Les fibroblastes se retrouvent, de façon quasi constante, en petit nombre.

Il nous paraît intéressant de souligner l'importance de l'hyperplasie endothéliale (59), (141) : une différenciation angioblastique trompeuse a été retrouvée dans notre observation n° 1, au point d'évoquer la maladie de KAPOSÍ.

La fibrose, à laquelle J. CIVATTE accorde une grande valeur dans son traité d'Histopathologie Cutanée, est retrouvée dans un cas sous forme d'épaississement important des lames collagènes à disposition parallèle à la surface (59) ; dans un autre cas, elle consiste en un simple épaississement des fibres collagènes (130) (141), elle est peu intense chez le malade de DEGOS (53), dans les autres cas, elle n'est pas signalée.

La topographie de cet infiltrat varie d'un auteur à l'autre. Les uns insistent sur son point de départ et son siège périvasculaire (59) (150), avec atteinte de la paroi vasculaire qui est soit le siège d'une simple endothélite, soit infiltrée. Il se dispose en amas ou en nappes (LEVER), occupant toute l'épaisseur du derme, soit respectant le derme papillaire (150), ou bien atteignant l'hypoderme (26).

La prolifération cellulaire entoure souvent les annexes qui peuvent être raréfiées ou même disparaître (150).

Des plages de nécrose, également évocatrices pour J. CIVATTE, sont signalées dans le cas de REIMAN (133).

KREN, cité par SENEAR (141), publie un cas de tumeur ulcérée du talon où l'importance de la prolifération réticulaire maligne est très grande par rapport à la réaction cellulaire, réalisant un aspect sarcomateux sur lequel le diagnostic de maladie de Hodgkin n'est pas posable. La haute malignité histologique est confirmée par une récurrence rapide sur la cicatrice d'amputation ; le diagnostic n'est affirmé qu'à la vérification anatomique.

A ce jour, l'expérience personnelle de chacun et les descriptions histologiques de la littérature nous paraissent trop limitées pour essayer d'établir une analogie entre les divers aspects de la granulomatosose cutanée et les stades de LUKES sur les lésions ganglionnaires, adoptés depuis le symposium de RYE.

Dans les publications que nous avons analysées, l'équilibre variable des cellules constituant le granulome, l'importance plus ou moins grande de la fibrose selon les cas, enfin l'évolution rapidement fatale du cas de KREN, assimilable à une déplétion lymphocytaire, nous incitent à le faire avec toute la prudence qu'impose le manque de recul.

Cette assimilation revêt, à nos yeux, un grand intérêt dans le pronostic des granulomatoses cutanées primitives.

Mais ces lésions matures ne représentant pas la majorité des cas comme le souligne LEVER : c'est surtout le fait des plaques eczémateux et de l'érythrodermie où l'infiltrat ne montre guère que des cellules réticulaires dystrophiques, comparables à celles du mycosis fongoïde, ou, au minimum une image inflammatoire banale.

Rappelons cependant les observations de MONTGOMERY (110) et de DUJARDIN (57) où d'authentiques cellules de STERNBERG ont été retrouvées dans un état érythrodermique.

Les papules, toujours pour LEVER, ne comportent guère que des lymphocytes, des histiocytes et, parfois des cellules réticulaires atypiques.

C'est ainsi que cet auteur considère la lymphogranulomatosose cutanée comme en règle générale moins mature que les lésions ganglionnaires. Nous retrouvons ce fait dans deux cas de la littérature : celui d'EVANS (67) où l'image est celle d'un granulome sans cellules de STERNBERG, et celui de DOBES (54) où la biopsie d'un

nodule cutané ne montre qu'un infiltrat formé de fibroblastes, de lymphocytes, d'éosinophiles, et de cellules d'aspect épithélioïde, alors que l'histologie ganglionnaire impose le diagnostic. Nous relaterons, dans les lignes suivantes un cas semblable de discordance entre l'histologie cutanée et ganglionnaire.

Plus intéressantes encore sont les observations où une succession de biopsies cutanées permettent de suivre la maturation des lésions :

- cas n°1 de SZUR (150) où l'infiltrat, à point de départ périvasculaire et périannexiel, forme des foyers de 2 millimètres de diamètre avant de devenir coalescent.

A ce stade, il est mixte ; sa cellule prédominante évoque un histiocyte anormal, les lymphocytes sont en nombre moindre en périphérie de l'infiltrat ; quelques polynucléaires éosinophiles et neutrophiles sont épars ; les cellules de STERNBERG sont très rares.

Deux ans après, la biopsie de la même lésion de Hodgkin primitivement cutanée, non traitée dans l'intervalle, montre un infiltrat en nappe d'une épaisseur de 3 millimètres dans lequel les cellules de STERNBERG sont beaucoup plus nombreuses et les polynucléaires neutrophiles se sont raréfiés.

DOBES (54) rapporte un premier stade évolutif où les cellules se partagent en nombre égal entre les lymphocytes et les polynucléaires associés à un petit nombre de monocytes et à un contingent assez important de cellules de STERNBERG atypiques par un cytoplasme raréfié et réticulé et des contours mal définis.

Dans un deuxième stade, l'infiltrat s'est fragmenté en zones irrégulières, lymphocytes et éosinophiles sont devenus moins nombreux au profit des histiocytes qui deviennent prédominants ; les cellules de STERNBERG sont devenues plus rares mais de morphologie typique.

Cette évolution nous paraît en accord avec la conception dynamique actuelle du granulome hodgkinien s'opposant à la prolifération réticulaire maligne.

Nous n'avons que des hypothèses à proposer devant l'aspect moins mature des lésions cutanées. La grande faculté de la peau à synthétiser des anticorps est connue de longue date par les expériences de rejet de greffe et la montée moindre des agglutinines de la typhoïde après injection de toxine intraveineuse qu'après injection intra-dermique (TUFT cité par DOBES).

De plus, si le granulome observé dans le ganglion lymphatique est la résultante globale d'une phase afférente, faite d'histiocytes captant l'information néo-antigénique, et d'une phase efférente faite de cellules immuno-compétentes, rien ne prouve que les phénomènes soient morphologiquement ou chronologiquement les mêmes dans le derme dont la structure diffère de celle d'un organe lymphoïde.

L'origine périvasculaire de l'infiltrat, affirmée par certains auteurs (59) (150) peut faire supposer une arrivée par voie sanguine de lymphocytes thymo-dépendants, venant en renfort aux cellules immuno-compétentes autochtones ; on peut ainsi concevoir un certain étalement dans le temps.

LA PLACE DE LA GRANULOMATOSE CUTANÉE dans l'affection va nous ramener à des considérations plus cliniques.

L'étude synthétique des cas publiés dans la littérature nous incite à classer l'atteinte spécifique de la peau sous trois grandes rubriques dans le cadre desquelles nous insérerons nos cas personnels.

A - La lymphogranulomatose cutanée associée à une maladie de
Hodgkin à forme ganglionnaire.

C'est certainement la plus fréquente des lésions cutanées spécifiques, à en juger par le nombre des publications que nous avons colligées ; nous y avons retrouvé tous les aspects cliniques décrits plus haut.

Elle présente à nos yeux peu d'intérêt, si ce n'est celui de faire classer la maladie dans son stade IV et de lui conférer un pronostic fatal à court terme (autour de 20 % de survies à 5 ans selon les statistiques des centres spécialisés).

Le cas que nous présentons illustre ce pronostic péjoratif :

OBSERVATION N° 1

Madame F... B.... est porteuse depuis 10 mois d'une éruption érythémateuse, très prurigineuse, rebelle à toute thérapeutique, pour laquelle son médecin conseille une cure thermale à Uriage. Dès le début de la cure, la dermatose se généralise brutalement et prend l'aspect d'un érythème pré-mycosique ; elle est adressée, avec ce diagnostic, dans le service de Dermatologie du Pr DUGOIS le 9-9-1970.

A son entrée, elle présente un état érythrodermique ne laissant des intervalles de peau saine que dans des zones limitées de l'abdomen, des épaules et du dos. La peau apparaît épaissie, légèrement infiltrée, avec une desquamation fine surtout au niveau du visage. Une polyadénopathie, inguinale, axillaire, cervicale renforce l'impression d'hématodermie. La ponction d'une adénopathie inguinale (Pr HOLLARD) montre "de nombreuses cellules hyperbasophiles" dont certaines sont à orientation plasmocytaire nette. Par place, disséminées, on note des cellules réticulaires présentant un caractère dystrophique, mal cerclées, dont certaines ont des caractères sternbergoïdes .

Cette première orientation vers une maladie de Hodgkin avec manifestations cutanées spécifiques n'est pas confirmée par les examens ultérieurs : la biopsie cutanée (Dr H. MARTIN) n'objective que des lésions de capillarite du derme papillaire et moyen signée par une endothélite, quelques images de hyalinose des parois capillaires sans nécrose fibrinoïde et un afflux inflammatoire de densité modérée de cellules mononucléées lymphocytaires et réticulaires, sans atypies nucléaires. Si le ganglion inguinal examiné le 23-9-70 par le Pr COUDERC montre un remaniement et un polymorphisme cellulaire compatible avec le diagnostic de Hodgkin, une biopsie ganglionnaire ultérieure ne permet d'affirmer qu'une réticulose réactionnelle et les adénogrammes suivants ne montrent que des cellules réticulaires dystrophiques, sans aspect de cellule de Sternberg vraie. Malgré cette discordance de l'histologie, l'hypothèse d'une affection bénigne, aigüe, d'ordre allergique est écartée devant l'inefficacité de la corticothérapie massive à amender le syndrome cutané. La patiente est, de plus, anergique à la tuberculine.

Le 12-10-1970, la malade est hospitalisée dans le service du Pr HOLLARD : les lésions cutanées sont inchangées, le prurit est féroce, son état général décline, il existe une grande éosinophilie périphérique (62 %), confirmée par l'étude de la moelle osseuse. La poursuite de la corticothérapie et deux injections de VELBE sont inopérantes. Seul l'HALOPERIDOL amène une sédation temporaire du prurit.

La polychimiothérapie, instaurée début Novembre 1970, associant SULFATE DE VINCRISTINE, MOUTARDE AZOTEE, PROCARBAZINE, entraîne une régression du prurit et des adénopathies et l'on profite de cette amélioration pour rapatrier la malade à Bordeaux où elle est admise dans le service du Pr MORETTI.

Dès son entrée, le prurit a récidivé, mais l'éruption est plus circonscrite et prédomine aux membres inférieurs où elle revêt un aspect kaposien. Les adénopathies restent de petit volume.

Les biopsies cutanées sont une fois de plus discordantes : l'une montre un aspect de mycosis fongoïde, l'autre, par sa différenciation angioblastique fait discuter une maladie de KAPOSI.

A la même époque, l'examen microscopique d'un ganglion axillaire objective "un granulome polymorphe comprenant de nombreux plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et des cellules de STERNBERG."

Une nouvelle polychimiothérapie entraîne une rémission partielle durant laquelle aucune cellule de STERNBERG n'a pu être mise en évidence dans le derme. La malade décède en Novembre 1971

Cette maladie complexe mérite un certain nombre de commentaires :

- les difficultés du diagnostic histologique au niveau ganglionnaire sortent du cadre de notre exposé ; une chose est certaine : il s'agissait bien d'une maladie de Hodgkin, à forme diffusante, ayant entraîné la mort à court terme.

- le tableau cutané était celui d'une érythrodermie maligne, dont le caractère infiltré, la faible desquamation et les intervalles de peau réservée l'oppose à l'érythrodermie exfoliante.

- le retard de maturation des lésions cutanées est en accord avec la conception que nous retirons de la littérature : la simple image de vascularite avec infiltrat périvasculaire de la première biopsie de peau nous semble, malgré l'absence de cellule maligne, en accord avec le départ périvasculaire que nous évoquons plus haut et peut être interprétée comme une première phase du conflit immunitaire. La malignité cutanée est apparue plus tard que dans les ganglions : au stade où ces derniers révèlent leur nature hodgkinienne, l'histologie de la peau est disparate, montrant, çà un aspect de mycosis fongoïde, là un aspect pseudo-ka-posien. De tels aspects sont relatés dans les publications que nous avons étudiées (LEVER) (141) et illustrent la conception actuelle de la maladie de KAPOSÍ en tant que réticulose à différenciation angiogène.

La prolifération réticulaire maligne affecte donc de multiples aspects selon l'organe et le stade auxquels on l'étudie ; les défenses naturelles, variables d'un tissu à l'autre, peuvent en rendre compte. Les formes de passage que nous relaterons plus loin, en discutant la place nosologique de la granulomatose primitivement cutanée, nous semblent autoriser une conception très uniciste des réticuloses.

La deuxième observation que nous rapportons brièvement se signale par une histologie cutanée typique :

OBSERVATION N° 2

Madame S... G...., née en 1906, est adressée à la consultation du Pr HOLLARD, suite à une biopsie chirurgicale d'une adénopathie sus-claviculaire gauche, dont l'aspect histologique (Dr DUFOUR) est celui d'une maladie de Hodgkin au stade III de Lukes. Le bilan d'extension est d'emblée en faveur d'un stade IV, au-delà des ressources de la radiothérapie.

Les premières injections de Vinblastine ont un effet spectaculaire sur les adénopathies et l'état général ; sa poursuite, au long cours, maintient une rémission de bonne qualité.

En juin 1971, la cicatrice de biopsie ganglionnaire prend un aspect tumoral, en son centre : il s'agit d'une lésion nodulaire, ovale, à grand axe parallèle à la cicatrice, mesurant 1,5 cm de long sur 0,5 cm de large et 0,5 cm d'épaisseur ; sa consistance est molle, elle est mobile sous les plans sous-jacents où l'on ne palpe aucune récurrence ganglionnaire. Les teguments qui la recouvrent ne présentent aucun signe d'inflammation, ils sont bleutés, légèrement fripés et d'aspect atrophique.

Une exérèse au bistouri simple, passant à distance du nodule et intéressant la totalité de la cicatrice, est pratiquée.

L'examen histologique de la pièce, pratiqué par le Pr COUDERC, conclut à une localisation cutanée vraisemblable de la lymphogranulomatose maligne : "le dernier moyen et le derme profond sont occupés par des infiltrats nodulaires denses de cellules réticulaires dysmorphiques et par quelques cellules de REED-STERNBERG. Les annexes sont englobées par ce processus, mais non détruites".

La patiente, suivie depuis un an, n'a présenté aucune récurrence cutanée locale. A ce jour, l'affection reste en rémission sous chimiothérapie (SULFATE DE VINBLASTINE puis POLYCHIMIOThERAPIE).

Cette observation tire son principal intérêt par l'aspect typique de la granulomatose cutanée. La grosse objection que l'on doit lui faire est qu'elle survient sur une cicatrice par où fut extirpé un ganglion pathologique.

Toutefois, la maladie était classée au stade IV avant la lésion cutanée.

B - L'atteinte de la peau par proximité avec une adénopathie
=====

Elle ne mérite qu'une brève mention car son intérêt dermatologique est faible. Sa pathogénie directe doit cependant la faire individualiser des autres types de granulomatose cutanée.

Sa topographie est localisée, en regard d'une aire ganglionnaire : cervicale (118), axillaire (141), sus-claviculaire (37), inguinale (100).

Les aspects réalisés vont du simple érythème (37) avec peau adhérente à l'adénopathie, à la tumeur ulcérée se confondant avec la masse ganglionnaire (118) (100) en passant par une éruption en regard de l'aire ganglionnaire (141).

Nous relatons un cas, entrant dans ce cadre, original par sa propagation au travers du gril costal :

OBSERVATION N° 3

Madame G... F.... présente en 1966 une maladie de HODGKIN à localisation sus-claviculaire bilatérale, médiastinale et pleurale.

L'irradiation, suivie de cures de NATULAN entraîne une rémission complète jusqu'en 1969, où les suites d'une grossesse entraînent une chute de l'état général et l'apparition d'une tuméfaction latéro-sternale gauche de 6 centimètres par 8 centimètres.

La ponction de cette masse confirme la nature granulomateuse de cette masse qui régresse, sous polychimiothérapie, pour récidiver peu après.

Une irradiation en KAPLAN supérieur est alors entreprise ; elle aboutit à la disparition totale de la masse avec restitutio ad integrum du tégument.

Une localisation hépatique est décelée en décembre 1972, indiquant la poursuite de la chimiothérapie.

C - La maladie de Hodgkin primitivement cutanée.

=====

C'est certainement la forme la plus rare mais aussi la plus intéressante. Nous n'en retrouvons que 16 cas dans la littérature que nous avons consultée.

Le premier fait qui nous a surpris est l'âge moyen des patients supérieur à celui de la maladie : il est de 48 ans et nous nous bornons à livrer cette constatation, aucune explication ne s'imposant à nous.

Quant au sexe, dans la série étudiée, il se répartit de façon égale.

Les aspects cliniques réalisés montrent le même polymorphisme que les lésions de granulomatose cutanée associées à une maladie de Hodgkin ganglionnaire : on retrouve des tumeurs (141) (104) (150), des nodules (53) (104) (141) (73) (150), des papules (150), des plaques infiltrées et prurigineuses (53) (68), des aspects maculeux (150), une érythrodermie (57).

Beaucoup de ces lésions ont tendance à s'ulcérer ; dans certains cas, l'ulcération apparaît primitive, en peau saine (141) (150). Poussées évolutives et régressions spontanées peuvent être aussi rapides les unes que les autres.

La topographie est ubiquitaire avec une préférence pour la tête, la face antérieure du thorax, les cuisses et une certaine prédilection semble-t-il pour la région présternale (150)(141).

Dans trois cas (141) (68), l'histologie cutanée n'est pas typique et l'absence de cellules de STERNBERG fait discuter une image d'hématodermie, sans autoriser le diagnostic de lymphogranulomatose cutanée.

Chez deux de ces patients, le diagnostic a été porté sur l'apparition ultérieure d'adénopathies, chez le dernier, l'image histologique cutanée est devenue significative sur une biopsie pratiquée deux ans après.

Sur le plan évolutif, certaines de ces observations doivent être discutées : dans les publications (141) (68) (57) et (73), une maladie de Hodgkin ganglionnaire survient dans des délais variables, pouvant atteindre 4 et 5 ans (68) (71).

Les lésions cutanées de notre observation n° 4 ont précédé les adénopathies de 18 mois. Il est surprenant de constater que dans tous ces cas l'image histologique n'était pas typique et, l'on peut supposer que des lésions ganglionnaires infra-cliniques suivent la même maturation que les lésions cutanées, de sorte que le diagnostic de la maladie n'est fait que lors d'un stade IV d'emblée.

Cette hypothèse tend à faire classer les observations ci-dessus, dans la première catégorie de granulomatose cutanée, et à faire considérer comme très rare le Hodgkin cutané pur.

OBSERVATION N° 4

L'enfant L... S...., dont le syndrome d'ataxie télangiectasie évoluant en maladie de Hodgkin, a déjà fait l'objet de deux publications (86) (55), est admis dans le service de Dermatologie du C.H.U. de Grenoble le 3-3-1967, pour un ensemble symptomatique complexe associant :

- les signes cliniques de l'ataxie télangiectasie : syndrome cérébelleux et extra-pyramidal, troubles de la motilité oculaire, télangiectasies oculo-cutanées, infections des voies respiratoires fréquentes, retard staturo-pondéral, et altération du psychisme.

- des signes cutanés, sans rapport avec les télangiectasies, faits de taches siégeant aux membres supérieurs et inférieurs, plus nombreuses vers les extrémités et également sur les joues : elles sont grossièrement circulaires, d'un diamètre de 5 à 15 mm.

Leur couleur est violacée, s'effaçant partiellement à la vitropression ; certaines sont un peu infiltrées, d'autres présentent un état squameux surtout au centre. Leur siège et leur aspect sont constants depuis leur apparition 18 mois avant l'hospitalisation.

- une adénopathie axillaire droite, assez volumineuse, dure, mal limitée, associée à une fièvre oscillante, apparue quelques jours avant l'hospitalisation.

- une perforation du voile du palais, ovale, taillée à l'emporte-pièce.

- une lyse osseuse du bord interne du col chirurgical de l'humérus droit.

L'unité de ces symptômes est apportée par la biopsie ganglionnaire (Pr COUDERC) et l'adénogramme (Pr HOLLARD) qui affirment le diagnostic.

Biopsie cutanée (Pr COUDERC) :

"Sous un épiderme pratiquement normal, le derme moyen et profond est occupé par des manchons périannexiels ou périvasculaires de lymphocytes, d'histiocytes ou de cellules réticulaires de taille inégale, à noyau globuleux ou incisé pourvus de nucléoles hydropiques. Certains éléments à cytoplasme abondant ont un aspect épithélioïde ; quant aux vaisseaux, ils ont des endothéliums simplement tuméfiés. La topographie périannexielle et périvasculaire de ces infiltrats invite au diagnostic d'hématodermie et plus précisément de réticulose maligne.

Biopsie pharyngée : même aspect de réticulose maligne à laquelle s'associe une réaction granulomateuse en certains endroits. L'anatomo-pathologiste ne peut trancher entre une réaction inflammatoire modifiant la réticulose ou une localisation de la maladie de Hodgkin.

Le bilan immunologique, outre l'absence d'IgA caractéristique de l'ataxie téléangiectasie, montre une anergie tuberculinique (I.D. à 50 U.) et, une transformation lymphoblastique extrêmement basse, en présence de PHA.

L'évolution est celle d'une maladie de Hodgkin rapidement diffusante et, les thérapeutiques (chimiothérapie et radiothérapie) n'empêchent pas l'issue fatale en quelques mois.

L'intérêt de cette observation nous paraît résider dans l'apparition des signes cutanés 18 mois avant les adénopathies. Malgré cela, ce Hodgkin primitivement cutané (en apparence, du moins) montre une discordance entre l'histologie ganglionnaire et cutanée, malgré

le caractère indiscutablement malin de la prolifération réticulaire dans ce dernier tissu. Nous avons retrouvé de tels faits dans la littérature et dans notre observation n° 1.

La simple précession de l'atteinte cutanée ne nous permet pas d'affirmer un point de départ dermique de la maladie. Le déficit immunitaire humoral primitif, associé aux anomalies chromosomiques, pose le problème de l'induction de la carcinogénèse, discutée dans les thèses d'IMBERT et de MARTEL.

La dépression de l'immunité à médiation cellulaire témoigne de l'épuisement des défenses face à une maladie rapidement évolutive et n'apporte aucun argument pour un point de départ cutané.

Il semble donc qu'il faille distinguer une forme de lymphogranulomatose, à point de départ cutané réel et restant longtemps localisé au derme avant d'atteindre d'autres structures, et une forme dont le point de départ à la peau n'est qu'apparent et n'est que le témoin d'une maladie de Hodgkin rapidement généralisée et mortelle.

SZUR (150) rapporte 4 cas de lymphogranulomatose cutanée primitive strictement limitée au tégument. Son cas le plus ancien est une tumeur solitaire de la région sternale, d'histologie typique, ayant disparu sous radiothérapie, qu'il a suivi 12 ans sans observer la moindre atteinte ganglionnaire.

La série d'observations de trois malades, qu'il publie en 1970, est du plus haut intérêt :

- Les deux premiers présentent des lésions peu nombreuses, localisées à plusieurs régions du corps, d'évolution spontanée capricieuse, guérissant en un point, réapparaissant en un autre ; leur histologie est caractéristique.

Elles ne s'accompagnent d'aucune atteinte ganglionnaire ; l'état général est parfait. L'exploration de leur immunité à médiation cellulaire est normale pour le second, subnormale pour le premier dont le taux de transformation lymphoblastique en présence de PHA n'est que de 40 %.

L'évolution clinique est en accord avec la conservation des défenses immunitaires : en l'absence de toute thérapeutique le premier cas garde un bon état général et une absence d'évolution ganglionnaire depuis 16 ans, le deuxième depuis 6 ans et demi.

- Le troisième cas de la série se signale par un caractère diffus et évolutif des lésions cutanées qui restent cependant strictement isolées et compatibles avec un bon état général.

Leur importance impose une thérapeutique : la radiothérapie conventionnelle puis le Cyclophosphamide sont inefficaces et n'empêchent pas l'éruption de lésions papuleuses généralisées.

En 1962, le patient subit une irradiation aux électrons, sur toute la surface corporelle, sauf la tête, à dose de 1000 rads répartis en 7 fractions avec, en complément, des doses uniques de 300r sur certaines lésions. Cette thérapeutique entraîne une disparition complète des lésions. En 1964, une rechute est traitée par Chlorambucil à dose de 10 mg quotidiens et sur des zones localisées de l'avant-bras et de la main, le sujet reçoit des rayons X (400 R , 120 KeV , Imm A1) ; l'atteinte cutanée reste discrète, mais capricieuse jusqu'en 1969, où le malade fait un zona L3-L4 ; à cette même époque l'exploration de l'immunité cellulaire est fortement perturbée : anergie à la tuberculine, à la trichophytine, réponse à une croix à la streptokinase et aux oreillons, absence de réponse au DNCB, taux de transformation lymphoblastique en présence de PHA à 9,1 %.

Malgré tout, au jour de la publication, le malade évolue depuis 9 ans et demi, en l'absence de toute thérapeutique depuis 5 ans.

Cette forme de maladie de Hodgkin, à localisation strictement cutanée soulève de nombreux problèmes nosologiques.

- VERALLO et HASERICK, cités par SZUR et LEVER, ont publié en 1966 un cas de parapsoriasis varioliforme aigu de MUCHA-HABERMANN dans lequel, en plus d'une vasculite avec paroi capillaire infiltrée de lymphocytes et d'un infiltrat dermique à prédominance lymphocytaire existaient des grandes cellules atypiques, pouvant faire discuter un lymphome.

Pour LEVER, l'existence de la vasculite, la diapédèse des globules rouges, les lésions nécrotiques de l'épiderme, enfin l'aspect clinique doivent permettre le diagnostic différentiel.

La ressemblance du cas N° 2 de SZUR, avec un parapsoriasis varioliforme aigu, est à souligner ; cependant, nous n'avons retrouvé aucune autre observation reposant ce problème.

- De nombreux rapprochements ont été faits entre la lymphogranulomatose cutanée primitive et les autres réticuloses cutanées, mais ce sont surtout ses rapports avec le mycosis fongoïde qui ont suscité le plus grand nombre de publications et de controverses.

Formellement niée par SYMERS (149), cette dernière hémato-dermie est démembrée par un certain nombre d'auteurs (96) (19), qui ne lui reconnaissent que la forme de ALIBERT et BAZIN, et répartissent sa forme érythrodermique et à tumeur d'emblée entre les réticuloses cutanées malignes, les leucoses à forme cutanée, le lymphosarcome et, enfin, les cas rares de maladie de Hodgkin à forme cutanée primitive.

A l'appui de cette idée vont les observations de lésions cutanées étiquetées Mycosis Fongoïde sur leur histologie, qui ont secondairement évolué en maladie de Hodgkin (41) (98).

Les partisans de l'unicité des deux affections sont nombreux : SEZARY qui, dès 1941, les classait dans le même cadre, HEITE (in 41) qui relate 52 envahissements vis-

céreaux à la nécropsie de mycosis fongoïdes -(mais LEVER lui reproche d'avoir pris en considération des "lymphomes" ne présentant pas tous un polymorphisme cellulaire caractéristique)- enfin LOVGREN (in⁴¹) rapporte un cas de Hodgkin cutané montrant à l'autopsie des lésions de mycosis fongoïde.

A l'inverse, nombre d'auteurs distinguent les deux maladies (3) (51) :

Ils s'appuient sur des arguments cliniques (âge différent des deux affections, tropisme cutané marqué et lenteur évolutive du mycosis) et histologiques, que confirme J. CIVATTE : le mycosis a bien, en commun avec le Hodgkin cutané, son infiltrat polymorphe dont la répartition cellulaire est identique, ainsi que le point de départ périvasculaire mais les critères différentiels sont nets : topographie de l'infiltrat mycosique dont la limite supérieure touche la basale et, la limite inférieure est nette, presque rectiligne. (Ces deux caractères se retrouvent dans la plupart des cas, mais ne sont pas constants), présence de thèques épidermiques et surtout, observation de la "cellule du mycosis".

Cet élément est, comme la cellule de STERNBERG, d'origine réticulaire mais sa taille, bien que grande, ne l'égale jamais ; elle est mononuclée, son cytoplasme est abondant et clair.

CIVATTE insiste sur l'importance de la nécrose et de la fibrose pour porter le diagnostic de Hodgkin : nous avons vu plus haut que ce dernier signe pouvait être discret, voire absent.

En fait, plus que d'essayer de rapprocher ou de différencier les deux maladies, il nous paraît important de souligner que dans les deux cas, il s'agit d'une prolifération réticulaire maligne que tente d'endiguer une réaction granulomateuse.

Dans les deux premiers cas de SZUR, l'équilibre entre le néoplasme paraît égal, au point d'empêcher les cellules malignes de s'étendre au-delà du tégument.

L'intégrité des réponses immunitaires, ainsi que le caractère régressif et migrateur des lésions, en est un témoin.

L'évolution de ces deux cas est en tous points superposable à celle d'un mycosis. Par contre, dans le troisième cas, l'altération de l'immunité à médiation cellulaire rend compte du caractère extensif des lésions qui restent malgré tout cutanées. La moindre résistance à l'agression virale est un argument de plus.

Il ne serait pas étonnant que dans un avenir proche cet auteur publie l'évolution de son patient, vers une maladie de Hodgkin diffusante.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous l'avons suffisamment évoqué au cours des paragraphes précédents pour ne pas nous y attarder.

Du point de vue clinique, nous l'avons vu, les lésions cutanées spécifiques de la maladie de Hodgkin reproduisent tous les aspects des hémoréticulopathies malignes : mycosis fongoïde, réticuloses, leucémies cutanées, ainsi que celui des tumeurs mésoenchymateuses malignes et des épithéliomas. Dans ce dernier cas, la consistance plus ferme des éléments tumoraux nous paraît un signe bien ténu.

Pour mémoire, rappelons l'aspect gommeux que peut simuler un nodule ulcéré.

Sous le microscope, nous avons vu les difficultés soulevées par le mycosis ; les autres hématodermies présentent, en principe, des critères plus formels : infiltrat plus profond avec respect d'une bande de derme superficiel, monomorphisme cellulaire.

Certaines différenciations, en particulier angiogène, peuvent cependant égarer le diagnostic, comme l'illus-

tre le cas de notre observation n° 1.

PATHOGENIE

Nous la limiterons à quelques idées simples.

La richesse du système réticulo-endothélial dermique explique les localisations cutanées de la maladie.

Dans le stade IV, à manifestations cutanées, on peut parler de "métastase", dans le cas d'atteinte de la peau par contiguïté, la prolifération réticulaire a rompu la capsule du ganglion et a envahi le tissu sous-cutané et le derme.

Pour la granulomatose primitivement cutanée, force est d'admettre un point de départ dermique de la carcinogénèse, avec une réaction de défense un peu différente de celle connue au niveau des ganglions, et peut-être plus efficace, comme paraissent l'indiquer la fréquence des rémissions spontanées et, la lenteur évolutive des cas que nous avons cités plus haut.

L'idée d'inoculation cutanée du "virus lympho-granulomateux" émise par BARBIER, et la notion de "chancre lymphogranulomateux" n'ont pas eu d'écho dans la littérature et nous ne faisons que la mentionner.

VALEUR PRONOSTIQUE DU HODGKIN CUTANE

Aux trois catégories que nous individualisons s'attache un pronostic différent ; les publications dont nous faisons état insistent plus sur l'aspect dermatologique des lésions et n'indiquent pas toujours l'évolution globale de la maladie.

Ce n'est donc qu'un reflet partiel de la littérature que nous relatons :

- Les manifestations s'intégrant au stade IV enlèvent tout espoir de thérapeutique curative. Une issue fatale à court terme est survenue dans les observations (59) et (133). Soulignons cependant les progrès thérapeutiques réalisés depuis ces publications, entraînant, dans ces cas, des rémissions longues et de bonne qualité.

- Les lésions cutanées résultant de la propagation d'une adénopathie de voisinage n'ont pas de valeur pronostique en soi. Si elles correspondent à une maladie de Hodgkin d'expression locale ou loco-régionale, l'espérance de survie est la même que celle d'un stade I ou II.

- Nous avons déjà évoqué le pronostic de la granulomatose cutanée primitive : il est des cas où elle n'est primitive qu'en apparence et où une forme ganglionnaire, le plus souvent diffuse, éclot à court terme ; dans d'autres, les manifestations ganglionnaires ne surviennent qu'après plusieurs années (68) (71) ; enfin nous avons retrouvé 5 cas de patients encore en vie, et sans atteinte ganglionnaire au bout de 8 ans (141), 12, 6,5 et 16 ans (150), dont deux non traités.

Toute manifestation hodgkinienne de la peau, même cliniquement isolée nous paraît donc justiciable :

- du même bilan d'extension que celui de la maladie de Hodgkin,
- de bilans immunitaires répétés.

THERAPEUTIQUE

1 - Les lésions cutanées du stade IV réagissent bien au traitement polychimiothérapique, de la même façon que les lésions ganglionnaires et viscérales.

Sur des lésions particulièrement volumineuses, ou sur des reliquats, la radiothérapie est souvent nécessaire : elle doit, de nos jours, faire appel au télécobalt 60 ou aux électrons. Les cas de radiorésistance, en particulier des formes ulcérées, ont été publiés avant l'apparition de ces moyens modernes d'irradiation.

2 - L'intérêt des agents physiques dans les atteintes par contiguïté ne se discute pas, non plus. Notre observation est une preuve d'efficacité du Cobalt.

3 - En ce qui concerne la granulomatose cutanée primitive, nous avouons envier la grande confiance de SZUR dans les défenses naturelles, pour laisser évoluer spontanément des lésions d'histologie si caractéristique, tout en reconnaissant le grand intérêt que présentent ces observations.

Ces cas sont trop rares pour que les traités proposent des schémas thérapeutiques

En théorie, les trois armes habituellement opposées aux affections malignes sont applicables à la granulomatose cutanée primitive :

a) - Si la lésion est de petite taille, la chirurgie d'exérèse nous semble possible, suivie d'une réparation plastique par greffe libre ou pédiculée.

Une surveillance clinique, biologique et immunologique est de rigueur. Dans la série de publications que nous avons colligées, nous n'avons aucun exemple de cette thérapeutique.

La radiothérapie (cobalt et électrons) occupe certainement une place de choix dans ces cas, et, sur

des lésions de petites surfaces des doses importantes, largement curatives, peuvent être délivrées, à condition de les espacer sur 4 à 6 semaines.

En radiothérapie conventionnelle, le voltage et la filtration seront fonction de l'épaisseur clinique et histologique des lésions.

Sur de telles lésions, strictement localisées et isolées, la chimiothérapie, par voie générale, ne nous semble pas indiquée.

b) - Si comme dans le troisième cas de SZUR, les lésions sont diffuses à une grande partie du tégument, l'indication thérapeutique est plus difficile à poser :

La chirurgie n'a, de toute évidence, aucune place.

La chimiothérapie est justifiée.

Nous croyons qu'elle doit être administrée en cures discontinues, à forte dose, plutôt qu'à dose faible et prolongée. ^{Ce} dernier protocole risquerait de déprimer l'immunité et de favoriser l'apparition d'une diffusion ganglionnaire. Là encore, la restauration de l'immunité, normalement déprimée en fin de cure, doit être décelée et suivie. Il nous est impossible d'opter en faveur d'une poly ou monochimiothérapie comme l'a préférée SZUR.

La radiothérapie est une indication majeure de ces cas. Par manque d'expérience, nous ne pouvons que proposer le schéma que donne LEPENETIER pour le mycosis fongoïde :

Grands champs de 20 cm x 20 cm, avec légère superposition, 100 à 120 KV, sans filtre ou avec 0,5 AL, DFP 40 à 45 cm, dose de 400r, une seule séance par champ, 2 champs par semaine.

SZUR lui a préféré une irradiation de tout le corps, sauf la tête, aux électrons, de 1000r/7 fractions avec des compléments de 400r sur des zones plus infiltrées : ce traitement a entraîné une rémission d'un an.

Une cure de Chlorambucil a bien contrôlé la rechute et les lésions sont restées minimales et stables pendant les 5 années suivantes, sans le moindre traitement.

C H A P I T R E V

=====

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES NON SPECIFIQUES

de la MALADIE de HODGKIN

Ce sont les plus fréquentes et les plus diverses. Par définition, nous l'avons vu, elles ne reproduisent jamais l'image histologique de la maladie.

LE PRURIT

Plus qu'une manifestation cutanée, il s'agit d'un véritable symptôme de la maladie, qui fut dès les premières descriptions intégré au tableau clinique de celle-ci et même à son nom puisque FAVRE la dénomme " adénie éosinophile prurigène".

Dans les premiers travaux dermatologiques consacrés à la maladie de HODGKIN, il occupe la première place.

ETIOLOGIE

- Fréquence : dans toutes les publications, elle est grande, mais les écarts d'un auteur à l'autre sont importants : les premiers rapports donnent les chiffres les plus faibles : 8 cas sur 70 (163) ; mais une plus grande fréquence est rapidement signalée : 8 cas sur 34 (37) 70 % et 85 % des cas pour, successivement FAVRE et CROIZAT, HOSTER et DRATMANN, cités par KUENTZ (93). Ce dernier auteur, dans sa série de 170 malades dénombre 94 cas de prurit soit 65 %.
- MARCHAL et DUHAMEL (99) l'évaluent à un tiers des malades.

Nous retrouvons ce symptôme chez 30 de nos 94 patients, soit 40 % des cas.

- Sexe : Nous ne trouvons aucun travail statistique sur la répartition en fonction du sexe. Sur nos trente cas, il y a deux hommes pour une femme et donc, une prédominance masculine nette par rapport au sex-ratio de la maladie. Ces chiffres demandent, bien sûr, une confirmation ultérieure.

- Age : La seule particularité que nous apprend la littérature est la rareté du prurit chez l'enfant. La moyenne d'âge de notre série est de 41 ans. Ce chiffre ne nous permet cependant pas de conclure que la fréquence du prurit augmente avec l'âge.

CARACTERES CLINIQUES

Ils sont bien connus, nous ne ferons que les rappeler brièvement.

a) L'intensité est des plus variables d'un cas à l'autre. Tout a été décrit, du prurit féroce, générateur d'insomnie, de lésions de grattage, d'usure des ongles et d'idées suicidaires, au prurit modéré, bien toléré.

La plupart de nos malades déclarent l'avoir assez bien supporté, avec l'aide de traitements symptomatiques, avant la thérapeutique de la maladie causale. Chez 4 d'entre eux, il était cependant intense et entraînait des lésions de grattage.

b) Sa variabilité d'un jour à l'autre et sa survenue capricieuse sont classiques (42).

Ce fait est retrouvé chez 12 de nos cas ; chez 3 autres, le caractère intermittent est net et, l'un d'entre eux présente un prurit exclusivement post-prandial.

A l'inverse, 2 malades déclarent n'avoir connu aucune rémission avant que n'intervienne le traitement étiologique.

c) Sa topographie n'obéit également à aucune loi.

Nos trente sujets se répartissent de façon sensiblement égale entre un prurit localisé et généralisé.

Un de nos malades a présenté successivement un prurit localisé révélant la maladie, puis trois ans après, un prurit généralisé annonçant une poussée évolutive.

Son siège nous est apparu souvent en rapport avec une adénopathie, directement en regard de cette dernière, dans 3 cas. Un autre malade avait un prurit localisé au thorax et aux membres supérieurs avec des adénopathies médiastinales et sus-claviculaires.

A l'inverse, nous avons un cas de prurit distal des membres inférieurs, associé à une adénopathie axillaire.

Les membres inférieurs semblent un siège de prédilection : 3 cas localisés à un seul, 5 cas aux deux. Ce fait est également signalé par SAMMAN (136).

HEWITT (85) affirme le respect de la région céphalique. De fait, nous n'avons observé aucune exception à cette règle.

d) Ses rapports avec la maladie de HODGKIN sont bien soulignés dans les publications :

- il peut en être le premier symptôme apparent et précéder le début clinique de la maladie de plusieurs semaines, mois et même années. Les 6 cas sur 96 de prurit précurseur observés par PIAGGIO-BLANCO (122) surviennent entre 2 mois et 1 an avant les adénopathies ; il cite un cas de 4 ans. Dans notre série, 7 prurits sont précurseurs, le plus long délai est de 6 mois.

- Il est souvent concomitant du début clinique de la maladie ; nous retrouvons cette éventualité dans 8 cas. Ce chiffre est nettement inférieur à celui donné par KUENTZ (93) qui le retrouve dans 40 % des cas chez 96 malades, lors du premier examen.
- Enfin, il ne peut apparaître qu'en cours de la maladie : c'est le cas chez 15 de nos malades. Chez 6 d'entre eux, il accompagnait ou annonçait une rechute ; pour le dernier, il était concomitant d'une atteinte hépatique.
Chez les 8 patients restants, il survenait sans raison clinique apparente.

e) Son évolution est donc, dans une certaine mesure, parallèle à celle de la maladie et certains des 8 derniers cas cités verront probablement leur prurit s'expliquer par l'apparition d'une poussée évolutive.

Son évolution sous traitement accentue ce parallélisme. Dans toutes les publications, l'effet de la radiothérapie et de la chimiothérapie est remarquable et rapide. Rares sont les publications où le prurit ne cède pas à un traitement de première intention.

Citons cependant une résistance au Chlorambucil suivie de sédation sous moutarde azotée (39) et un prurit persistant après radiothérapie, malgré la régression des adénopathies (122). Dans ce dernier cas, il est resté inchangé pendant toute la durée de l'évolution avec une amélioration spontanée en phase pré-mortem, fait déjà signalé par CHEVALLIER et BERNARD (34).

Par contre, la résistance du prurit est plus grande dans les formes prolongées ayant épuisé les ressources thérapeutiques (113).

Nous n'avons que deux cas de résistance : l'un sous Vinblastine, l'autre sous radiothérapie ; le diagnostic de ces deux malades est trop récent pour juger d'un pronostic péjoratif.

f) La valeur diagnostique et pronostique du prurit est certaine.

Les maladies de HODGKIN annoncées par un prurit varient, selon les auteurs de 5 à 10 % des cas, et le dermatologue est souvent le premier consulté par ces sujets.

Aussi, tout prurit en apparence essentiel, entre autre étiologie parasitaire, dysmétabolique ou sénile, doit faire rechercher une maladie de HODGKIN par le palper des aires ganglionnaires, la pratique d'un cliché thoracique et d'un bilan inflammatoire.

KUENTZ (93) insiste sur la valeur de ce symptôme dans les formes à début thoracique.

PATHOGENIE

Elle reste mystérieuse et le terme de "manifestation toxique" retrouvé dans beaucoup de publications cache mal l'ignorance du mécanisme intime de ce symptôme.

Sa cause réside-t-elle dans une altération inframicroscopique des structures nerveuses dermiques ou dans un mécanisme humoral ?

La surprenante observation de BOUDAIN (23) tend à infirmer la première supposition. Il s'agit d'une maladie de HODGKIN à localisations ganglionnaires et neurologiques, présentant un prurit limité à l'hémicorps droit et une hypoesthésie thermoanalgésique de l'autre hémicorps.

Cet auteur conclut à l'intégrité des récepteurs dermiques et pense que l'absence de prurit sur une région où la sensibilité thermoalgésique est abolie, mais où la sensibilité tactile est conservée, indique que les voies nerveuses de ce symptôme serait les mêmes que celles de la chaleur et de la douleur.

Il rapproche de cette supposition l'efficacité de l'irradiation médullaire sur le lichen plan.

Quant à l'assimilation du prurit à un phénomène allergique et au parallélisme que lui attribuent certains avec l'éosinophilie sanguine (155) et, que d'autres nient (37), il ne nous est pas possible de confirmer ou d'infirmer ce fait pour des raisons de chronologie entre les dates des formules sanguines des malades et de leurs poussées de prurit.

Il est probable que dans un proche avenir, la meilleure connaissance des sécrétats néo-antigéniques de la cellule réticulaire maligne et l'étude systématique de la peau en immunofluorescence, apporteront des données nouvelles sur le mécanisme du prurit.

LA THERAPEUTIQUE SYMPTOMATIQUE

En dehors du traitement de la maladie, elle est, dans l'ensemble décevante.

Aucun traitement local n'est signalé comme efficace.

Par voie générale, les antihistaminiques de synthèse ont une action inconstante et transitoire (122), les neuroleptiques à faible dose ont quelques succès à leur actif, et notre préférence va aux butyrophénones qui furent bénéfiques à cer-

tains prurits essentiels, que nous avons observés et qui entraînent un soulagement net, mais également temporaire, dans un de nos prurits hodgkiniens féroces.

Signalons l'heureux effet de la colchicine intra-veineuse, obtenu par MUGLER (114), après une courte série d'injections. Le décès rapide de son patient, d'une cause intercurrente, n'a pas permis d'évaluer la durée de la rémission.

Cet auteur pense, cependant, que cette drogue n'agit pas sur le prurit par ses propriétés anti-mitotiques, en raison de la faiblesse de la dose administrée (24 mg en tout) et de son effet bénéfique sur des prurits d'autre étiologie.

Terminons par la Desacétyl-Méthyl-Colchicine que propose MOSCHELLA (113), sans grande conviction, en raison de l'agranulocytose que provoque cette drogue. Il la préconise seulement pour les prurits rebelles à tout traitement, comme le cas qu'il publie d'une femme porteuse d'une maladie de HODGKIN évoluant depuis 10 ans. Une leucopénie sévère imposa l'arrêt du traitement ; le prurit avait cependant disparu dès le treizième jour et sa rémission dura 7 semaines, avant l'entrée dans la phase terminale de l'affection.

Beaucoup plus intéressant, car sans danger, nous paraît être, le résultat obtenu par WATRIN (156), avec 7 séances de rayons ultra-violets ; mais, dans son cas, le prurit accompagnait des lésions spécifiques du derme.

LE PRURIGO

C'est, de façon, actuellement bien admise, une conséquence du prurit et du grattage. L'étude des cas publiés l'affirme par la préexistence d'un prurit aux lésions du prurigo.

Dans les premières études d'ensemble, cette complication est considérée comme fréquente. COLE (37) la place en deuxième place après le prurit (4 cas sur 34). L'évolution des moyens de diagnostic et de traitement a fait considérablement régressé sa fréquence.

Ses aspects cliniques correspondent à la description princeps de DUBREUILH sous le nom de "prurigo lymphadénique" :

- Les papules sont l'élément séméiologique dominant. Elles n'ont pas de topographie précise, au même titre que le prurit, et sont donc tantôt loco-régionales, tantôt diffuses.
Leur aspect typique, le premier décrit, consiste en de petits éléments "en grain de riz", peu saillants, plus palpables que visibles.
En fait, toutes les tailles peuvent se voir depuis la petite papule folliculaire, réalisant, l'aspect de peau de gallinacé décrit par FAVRE et considéré par AUSPITZ, comme un réflexe érectile au grattage, à la grosse papule rappelant le prurigo nodulaire de HYDE (122) ; des éléments de petite taille (1 à 5 mm) ont été signalés (32) rappelant le lichen plan.
- les vésicules peuvent s'associer aux papules qu'elles surmontent, donnant à l'éruption l'aspect d'un prurigo strophulus (120) ; mais, dans la plupart des observations, le

grattage aboutit à une excoriation, rendant la vésicule inapparente lorsqu'elle existe (37) (22), avec formation de croûtes. L'infection est paradoxalement rare (122).

La guérison spontanée ou plus souvent thérapeutique de ces éléments laisse des macules pigmentées (37).

- Les plaques de lichénification circonscrite (32) entrent dans le même cadre.
- Enfin, un teint particulier, terreux (32), ou pigmenté (37) rappelle la maladie d'ADDISON ou la mélanodermie dite des vagabonds.
- L'ensemble de ces éléments, associés aux stries de grattage, aboutit à un aspect bigarré (22).

Aucune publication ne fait état d'histologie spécifique : toutes les descriptions histologiques relatent des lésions inflammatoires comparables à celles d'un prurigo aigu.

PESSANO (120) note une importante réaction histiocytaire.

La place du prurigo par rapport à l'affection causale se confond avec celle du prurit :

- si quelques auteurs (22) (37) rapportent quelques cas de prurit compliqué de prurigo, précédant les adénopathies de quelques mois,
- le plus grand nombre décrit cette manifestation en phase avancée ou terminale de la maladie.

Le parallélisme évolutif avec les poussées et les rémissions thérapeutiques de l'affection, est également le même.

Les thérapeutiques symptomatiques ont également un effet inconstant ; il est cependant signalé une efficacité des antihistaminiques de synthèse, avec récurrence dès l'arrêt de la médication (122).

Nous rapportons brièvement 1 cas de prurigo, ayant précédé la découverte des adénopathies :

OBSERVATION N° 5

Monsieur F... A..., 39 ans, est admis en 1961 dans le service du Pr MAZARE pour dyspnée et baisse de l'état général. Depuis trois mois, il présentait un prurit à topographie brachiale et thoracique, associé à de petites papules, les unes excoriées, les autres présentant un piqueté purpurique.

L'histologie ganglionnaire confirme le diagnostic de maladie de HODGKIN, que les adénopathies sus-claviculaires, inguinales, axillaires et médiastinales font classer au stade III.

L'éruption disparaît dès les premières injections de moutarde à l'azote.

LE ZONA

HISTORIQUE

L'association du Zona avec les affections malignes est signalée de longue date, puisqu'au siècle dernier CHAROT et COTTARD en 1865, puis CASSIERES en 1899, publiaient chacun un cas, respectivement associé à un carcinome mammaire et utérin.

En 1924, PANCOAST et PANSEDGRAS (117), soulignaient sa fréquence dans la maladie de HODGKIN et lui reconnaissaient une origine virale inconnue.

Avec les progrès de la virologie, la grande parenté entre les virus du zona, de l'herpès et de la varicelle, fut affirmée. WELLER, en 1953, prouve l'identité des virus du zona et de la varicelle.

ETIOLOGIE

- Fréquence : Au sein d'une population normale, sa fréquence est diversement appréciée : WRIGHT (162) en décèle 113 sur 51.292 sujets non porteurs de cancer, soit 0,22 %.

GOFFINET (78) donne une limite supérieure de 2 %.

Les plus longues séries que nous trouvons dans la littérature relatent des chiffres allant du simple au triple, 5,3 % sur 170 cas (93), 5,8 % sur 238 cas (39), 8 % sur 600 cas (146), 9 % sur 107 cas (162), enfin 15,4 % sur 592 cas (78).

Sur nos 94 sujets, nous dénombrons 12 zonas, soit 13 % et, 14 en comptant les 2 malades qui ont présenté 2 zonas successifs.

Ces chiffres appellent plusieurs commentaires : les pourcentages donnés, par les publications anciennes, sont nettement inférieurs à ceux de ces dernières années : nous pensons, et le verrons plus loin, que cet accroissement est en rapport avec les thérapeutiques modernes.

Les discordances entre séries contemporaines sont dues au fait que les patients d'une même série ont été suivis pendant des intervalles différents : il nous paraît évident que le même lot de malades, repris dans cinq ans, montrerait une forte augmentation du pourcentage du zona.

Aucun travail, à notre connaissance, n'évalue cette fréquence sur une série homogène, dans sa durée d'observation. L'impression des hématologistes est en faveur de chiffres nettement plus élevés, fait qui semble confirmer les zonas successifs, que nous avons observés chez deux sujets.

La fréquence comparée avec les autres affections malignes affirme encore cette prédisposition :

- 3449 malades porteurs de cancers variés ne présentent que 16 zonas, soit 0,46 % (162).
- Pour le lymphosarcome, les chiffres sont de 7 et 9,4 % (14) (162) ;
- ces mêmes auteurs donnent 0,9 et 3 % pour la leucose lymphoïde.

Aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'âge et au sexe, qui pour la plupart des auteurs, sont superposables à ceux de la maladie (39).

Dans une série (146), le nombre plus élevé des femmes est attribué, par l'auteur, au contage varicelleux plus fréquent que chez l'homme.

Nos patients se répartissent entre 5 femmes pour 7 hommes.

Le stade clinique de l'affection a sûrement une incidence étiologique : 70 % des zones sont observés aux stades III et IV (78) : nos observations sont conformes à cette série : 1 stade I, 3 stade II, 7 stade III et 1 stade IV. Sa place, dans la maladie, est tardive. Nous ne trouvons aucun cas de la littérature où il soit révélateur.

ASPECTS CLINIQUES

Dans la grande majorité des publications, aucune anomalie morphologique n'est signalée : l'aspect éruptif et les signes fonctionnels sont les mêmes que ceux d'un zona banal.

Quelques particularités qui n'ont rien de spécifique à la maladie de HODGKIN ont été mentionnées :

- éruption nécrotique (28) (146), hémorragique (146), étendue sur plusieurs métamères (39) ou double (122).

Une de nos malades se signale par l'existence de douleurs inexplicables, apparues 10 mois avant la survenue du zona, sur le futur siège de l'éruption.

Sur le plan topographique, hormis les localisations en rapport direct avec une adénopathie et une atteinte vertébrale, que nous évoquerons plus loin, la répartition

est la même que dans une population normale (146). Les sièges préférentiels qu'indique PIAGGIO-BLANCO, par ordre de fréquence : intercostal, cervical, sus-orbitaire et lombaire semblent superposables à celles du zona non néoplasique.

Nos 12 cas se répartissent ainsi :

- 9 intercostaux
- 2 lombaires
- 1 crural.

L'évolution est également le plus souvent banale, dans des délais normaux, ne laissant que de minimes cicatrices.

De même que dans les zones d'une population normale, ont été décrites des évolutions plus longues (146) et des algies post-zostériennes (130), sans que l'on puisse conclure à une fréquence particulière de telles évolutions dans le zona hodgkinien. Trois de nos cas ont cependant présenté une algie résiduelle, sévère chez 2 d'entre eux.

A l'inverse, la généralisation du zona est une éventualité beaucoup plus fréquente dans la maladie de HODGKIN, bien que DAYAN (47) ne l'évalue qu'à 5 % des zones et donne 4 à 13 % pour les réticuloses.

Des chiffres nettement supérieurs sont donnés, dans d'autres publications :

- 9,7 % (105), 19 % (78), 27 % (146)
- 2 malades dans notre série.

Au sein d'une population non cancéreuse, ce phénomène est évalué de 2 à 4 % des cas (28) (146).

De semblables observations sont signalées au cours des leucoses (11) (70), des sarcomes (61) (47) et d'un carcinome bronchique (88).

La dissémination n'est pas immédiate, mais survient avec une latence de quelques jours : 5 et 10 jours (47), 3 et 4 jours (146).

L'aspect clinique est très proche de celui de la varicelle dont il reproduit la vésicule et la topographie au point d'atteindre n'importe quelle région du corps, y compris le cuir chevelu.

Certains tableaux, particulièrement sévères, se signalent par des vésicules hémorragiques et de grande taille. Les malades de DAYAN (47) et de HAUSNER (84) présentaient un tel tableau, rapidement mortel.

Parallèlement, le zona prend souvent un aspect hémorragique et nécrotique, et même ulcéré (47), (146) ; lorsque le sujet survit à la virose généralisée les algies post-zostériennes sont fréquentes.

L'identité des virus nous permet de faire entrer dans le même cadre les éruptions généralisées d'emblée, ne survenant pas sur un zona. Nous verrons qu'elles relèvent du même mécanisme et, ont la même valeur pronostique.

C'est le cas de la patiente de SOKAL qui, après un zona généralisé, guéri au prix d'une algie résiduelle intense, présente un tableau de varicelle, contractée auprès de son fils, et décède de cette infection.

Le cas que nous rapportons maintenant est à peu près superposable :

OBSERVATION N° 6

Melle M... B... C...., 18 ans, présente, en 1962, une adénopathie cervicale sur laquelle est porté le diagnostic de lymphogranulomatose maligne, qui est classée dans le stade III.

De mars à mai 1962, elle est irradiée.

Jusqu'en janvier 1964, elle reçoit deux séries complémentaires de radiothérapie et trois cures chimiothérapiques, sur des récives ganglionnaires.

Au mois d'octobre 1964, en dehors de toute thérapeutique, apparaît un zona sur le territoire du médian gauche ; son évolution est banale.

Deux cures de Chimiothérapie sont prescrites jusqu'au mois de juillet 1968, où une adénopathie lombaire nécessite une nouvelle irradiation.

Un deuxième zona, de siège intercostal, survient en mars 1969, lors d'une période de rémission apparente.

Là encore, l'évolution ne présente aucune particularité.

En février 1971, après trois séries de drogues antimitotiques, apparaît un épanchement pleural gauche ; une première cure M.O.P.P. est mal tolérée.

Quatre mois après survient une éruption varicelleuse diffuse, d'aspect typique, atteignant le cuir chevelu. Un tableau de méningo-encéphalite virale l'accompagne, avec diplopie, paralysie des III° et IV° paires crâniennes.

Le L.C.R. contient 3,5 g de protéines et 100 éléments blancs.

L'état général est très altéré et le restera jusqu'à la phase terminale de la maladie, 7 mois après, marquée par une reprise des phénomènes encéphalitiques.

La malade meurt en novembre 1971 dans un tableau de coma avec perturbations majeures de l'EEG.

HISTOLOGIE

L'histologie du zona hodgkinien ne présente, le plus souvent, aucune particularité (162).

Sur les coupes, ou sur le cyto-diagnostic de TZANCK, se retrouvent la dégénérescence ballonnante et réticulaire des cellules épidermiques, un oedème considérable, une acantholyse et des inclusions virales.

Le derme superficiel réagit par un infiltrat de densité variable, associé ou non avec une vasculite.

Cependant, la persistance anormalement longue des inclusions virales est signalée (146) dans les formes généralisées et d'aspect nécrotique.

L'absence de réaction inflammatoire dermique publiée par DAYAN (47) est particulièrement intéressante et témoigne, comme nous le verrons, d'un déficit immunitaire profond, à l'origine de la généralisation.

PATHOGENIE

La pathogénie du zona, dans la maladie de HODGKIN, fait intervenir plusieurs facteurs :

1) Facteurs épidémiologiques (30) : l'identité des virus du zona et de la varicelle est admise par tous ; son seul réservoir est l'homme, dont le premier contact, avec le virus, se traduit par la varicelle, que celle-ci soit apparente ou discrète au point d'être méconnue cliniquement ; l'organisme réagit par la création d'une immunité.

Le zona ne survient que chez de tels sujets, déjà porteurs d'anticorps, sous l'effet d'une agression quelconque.

Dans la plupart des cas, le virus est endogène sous formes de particules restées à l'état latent dans les ganglions spinaux. Une origine exogène est possible (123), à partir d'un sujet varicelleux ou zonateux.

Le souvenir immunologique de la varicelle explique l'absence de généralisation, il se produit une réaction anamnестique sous forme d'une légère montée du taux des anticorps. Ces faits rendent compte de la plus grande fréquence du zona chez le vieillard, dont le virus est souvent exogène(9)(105).

La statistique de SOKAL (146) montre une moindre tendance à la généralisation du zona chez les sujets ayant eu la varicelle.

2) Facteurs locaux : ils sont indéniables par les rapports topographiques existant entre le zona, les adénopathies et les lésions rachidiennes : (93)(140)(66)(72)(131), enfin CONRAD (39) qui, sur 13 cas, constate 7 zonas siégeant dans le territoire de l'adénopathie.

Certains auteurs, cependant, posent le problème de la coïncidence (129)(39) : en effet, si des cas d'infiltrats spécifiques de la racine rachidienne postérieure ont été décrits dans les leucoses, aucun fait semblable n'est, à notre connaissance, signalé dans la maladie de HODGKIN et, l'on ne peut que supposer un simple rôle irritant d'une adénopathie ou d'une vertèbre atteinte, sur la racine nerveuse, capable de provoquer le réveil viral.

3) Facteurs immunologiques : ils doivent faire considérer le problème, encore mal élucidé de la défense de l'organisme contre les virus.

Si les immunoglobulines ont un rôle prépondérant dans la défense contre l'agression bactérienne, elles ne semblent pas intervenir de façon aussi nette, dans la défense de l'organisme contre le virus zostérien; il est prouvé, par contre, que le taux d'anticorps circulants empêche sa dissémination et subit un léger accroissement lors de la survenue du zona.

Ce fait est en rapport avec l'effet bénéfique de la thérapeutique par gamma-globulines, dans certains cas de zona généralisé (146).

En fait, contrairement au déficit observé lors des leucoses lymphoïdes chroniques, le taux des immunoglobulines est normal dans la maladie de HODGKIN et ne se déprime qu'en phase terminale (13).

Dans la série de BENSA (16), dont 21 patients sont communs à la nôtre, la plupart des sujets ont un taux d'IgA et d'IgG normal ou légèrement élevé ; par contre, le taux d'IgM est fréquemment à la limite inférieure de la normale.

Cette IgM est actuellement considérée comme la globuline la plus apte à lutter contre la prolifération maligne. Le recoupement trop bref de nos deux séries ne nous permet pas de lui attribuer un rôle antiviral : le seul fait certain est que les taux les plus bas, observés par BENSA, correspondaient à une dépression concomitante de l'immunité à médiation cellulaire.

La dépression de ce dernier type d'immunité semble avoir un rôle prépondérant dans la genèse du zona (150). L'absence de réaction inflammatoire dermique observée par DAYAN (47) en est un témoin.

Une malade de notre série, suivie sur le plan immunitaire, présente une anergie cutanée constante à la tuberculine, la candidine et au DNCB, ainsi qu'un taux bas de transformation lymphoblastique. Elle a fait 2 zonas à 3 ans d'intervalle, dont le premier est indépendant de toute dépression immunitaire d'origine thérapeutique.

A l'inverse, 11 patients de notre série qui avaient des tests normaux ou dissociés, lors de la découverte de leur affection, n'ont pas présenté de zona, malgré les divers traitements immunodépresseurs et ont, pour la plupart, restauré leur immunité après ces thérapeutiques.

Pour ARMSTRONG (6) et WHEELOOCK (cité par ce dernier) l'interféron joue un rôle capital dans la défense contre les virus. Cette substance appartient bien à l'immunité à médiation cellulaire puisqu'elle est libérée, lors de la transformation des lymphocytes.

WHEELOOCK démontre sa production dans la peau, au lieu de la vaccination antivariolique et pense qu'il a un rôle important dans la limitation de l'extension de la vaccine.

ARMSTRONG, chez un hodgkinien de 22 ans présentant un zona généralisé, ne peut doser l'interféron sérique et vésiculaire tant que la vésiculation est active ; un taux croissant apparaît ensuite. Il conclut à un retard, mais non à une suppression totale de l'interféron, lors de la maladie de HODGKIN.

La même malade, citée plus haut, ayant présenté 2 zonas associés à une dépression de ses tests immunitaires, est également porteuse d'un antigène Australia, et donc du virus de l'hépatite, en dehors de toute manifestation clinique et biologique de cette affection. Elle a transmis son virus à sa soeur qui fut hospitalisée, pour hépatite virale dans le service du Pr MAZARE.

Cette observation appuie la conception de l'hépatite comme réaction de défense contre le virus, réaction dont sont incapables certains hodgkiniens.

S'il est bien établi que le virus zostérien profite d'une dépression de l'immunité cellulaire pour se réveiller ou pour s'inoculer, il est également prouvé que sa survenue entraîne une dépression supplémentaire de cette immunité (150).

Les 3 cas que nous retrouvons dans la littérature, où apparaissent des nodules tumoraux histologiquement typiques, illustrent cette donnée (113) (146) (130).

4) Facteurs thérapeutiques : ils interviennent tous en déprimant l'immunité (105).

a) la radiothérapie à laquelle sont soumis le plus grand nombre de hodgkiniens favorise le zona de façon manifeste. Bien que certains auteurs ne lui reconnaissent aucun rôle : SEELENTAG (140) sur 4800 malades irradiés ne retrouve que 25 zonas, SOKAL (146) n'a pas de preuve formelle de son rôle dans sa série de 55 zonas, KUENTZ n'en signale que 2 cas (93).

Dans d'autres publications, la radiothérapie est incriminée dans un fort pourcentage de cas : (39) (138) (129). Le délai moyen d'apparition est de 1 mois.

Sur nos 12 cas, trois apparaissent indiscutablement dans le mois qui suit la fin de la radiothérapie.

GOFFINET (78) pense que le zona survient chez 95 % de malades irradiés, dans les 2 ans et 84 % dans l'année.

Nous croyons que la fréquence accrue du zona post-radiothérapique est due à l'apparition de la technique de KAPLAN, qui irradie de vastes zones.

Les malades testés par BENSA, à la fin de leur irradiation présentaient un fléchissement important de leur immunité cellulaire dont la réparation survient en 2 à 3 mois. Dans ces cas, le zona apparaît donc comme un incident thérapeutique, sans valeur pronostique.

b) la chimiothérapie est, elle aussi, responsable de zonas, selon le même mécanisme, 30 % des cas (78). Quelques cas sous monochimiothérapie sont signalés ; l'apparition des schémas polychimiothérapiques a entraîné une nette augmentation de la morbidité (78).

Quatre de nos malades ont présenté un zona sous chimiothérapie ; chez le dernier d'entre eux existait une hypoplasie médullaire, une anergie cutanée à tous les tests et un effondrement de la transformation lymphoblastique sous PHA.

c) la corticothérapie n'a pas un rôle aussi net que les deux précédents moyens thérapeutiques car, souvent intriqué à celui de la chimiothérapie, sauf chez le malade de DAYAN (47).

Sa responsabilité dans l'aggravation du zona, dans sa généralisation et l'apparition de complications encéphalitiques est classique (61) (62) (83).

A notre connaissance, aucune publication ne peut lui individualiser un rôle déclanchant ou aggravant net ; il en est de même dans notre série.

d) la splénectomie est, enfin, le dernier facteur thérapeutique mis en cause : la fréquence du zona est de 22 % chez les splénectomisés, contre 13,1 % chez les autres (78).

VALEUR PRONOSTIQUE DU ZONA

En ce qui concerne le zona localisé, si quelques auteurs croient en son caractère péjoratif (39), la grande majorité ne lui attribue aucune valeur pronostique (117) (93) (129) (146).

Nous pensons devoir nuancer ces deux tendances extrêmes : les plus pessimistes ont émis leur opinion sur des séries de zonas observés, entre les années 1950 et 1960. A cette époque, les zonas dûs à des thérapeutiques fortement immunodépressives, mais efficaces, comme la technique de KAPLAN, ou la polychimiothérapie, étaient l'exception et la majorité témoignaient d'une poussée évolutive d'une maladie, beaucoup moins curable que de nos jours.

La conviction des auteurs qui n'accordent aucune valeur pronostique au zona se fonde, au contraire, sur le nombre de zonas thérapeutiques, effectivement sans lendemain puisque l'immunité se restaure, sur la statistique de GOFFINET (78), qui montre que 66 %, des zonas, surviennent en phase inactive de la maladie, et sur le rôle certainement important du contage varicelleux.

L'observation d'une de nos malades, dont le zona a précédé de 3 mois la constatation clinique de nouvelles adénopathies, nous incite à penser qu'il existe des cas de zona localisé concomitants d'une poussée évolutive, qui doivent faire réserver le pronostic.

Dans cette éventualité, la pratique d'un bilan immunologique, après guérison de l'éruption, nous semble du plus haut intérêt.

Tout le monde s'accorde, par contre, sur le pronostic péjoratif de la généralisation du zona ou de la survenue d'une éruption varicelleuse d'emblée (78).

Les deux cas de DAYAN sont morts, l'un en 24 heures, l'autre en 4 jours ; plus de la moitié des malades de SOKAL dans l'année qui a suivi la dissémination.

Nos deux malades ont eu une issue fatale 3 et 7 mois après leur éruption généralisée.

TRAITEMENT

Le traitement du zona hodgkinien est le même que celui de tout zona :

- vitaminothérapie du groupe B,
- chimiothérapie antivirale, dont l'efficacité n'est réelle qu'à forte dose,
- colorants, antiseptiques, antibiotiques locaux,
- radiothérapie du ganglion spinal, qui reste le meilleur moyen d'éviter les algies résiduelles (146), malgré l'aspect paradoxal de son indication. Mais dans ces cas, elle est délivrée à dose anti-inflammatoire.
- rayons ultra-violets.

L' ICHTYOSE ACQUISE

HISTORIQUE

Parmi les grands syndromes cutanés de la maladie de HODGKIN, c'est le dernier individualisé ; bien qu'avant lui COLE, CHEVALIER et BERNARD, GOUGEROT et BLUM, aient signalé des hyperkératoses, c'est à RONCHESE, en 1943, que revient la première description de l'ichtyose acquise paranéoplasique.

L'abondance des publications qui lui firent écho, entre les années 1945 et 1965, prouve que ce syndrome est loin d'être rare et mérite d'être bien connu.

ETIOLOGIE

- Fréquence : elle est encore difficile à apprécier, la littérature ne faisant état que de cas isolés en insistant sur les liens intimes qui unissent l'hémopathie et cette dermatose.

PIAGGIO-BLANCO n'en rapporte qu'un cas sur ses 100 patients, EPSTEIN (65), sur 156 malades, n'en décèle aucun cas.

Sur nos 94 sujets, nous avons quatre ichtyoses acquises indiscutables, soit 4,2 %, pourcentage que nous ne pouvons tenir pour absolu sur une série aussi courte.

Nous verrons, par contre, la fréquence de symptômes tels que la sécheresse des téguments, la xérodermie et les états spinulosiques, que nous assimilons à des formes frustes de l'ichtyose.

L'étude de la fréquence comparée de l'ichtyose acquise montre une nette prédilection pour la maladie de HODGKIN.

BUREAU, dans son étude des syndromes cutanés paranéoplasiques (in XXXVème congrès de Médecine PARIS 1965), sur 36 ichtyoses trouve : 26 HODGKIN, 5 Réticulo ou Lymphosarcomes, 1 Mycosis Fongoïde et 1 cancer du sein avec métastases, dont un cas fut également présenté à la réunion de Dermatologie de Grenoble le, 2 mars 1972.

Elle est également publiée en association avec un myélome multiple (20) et un carcinome bronchique (132)

- AGE : la moyenne des cas publiés est de 48 ans avec comme extrêmes 28 et 62 ans.

L'ichtyose voit donc sa fréquence augmenter avec l'âge ; nos quatre cas ont respectivement 73, 65, 61, et 35 ans.

- SEXE : Les publications montrent une nette prédominance masculine : 2 hommes pour une femme.

ASPECTS CLINIQUES

Place dans l'affection :

- L'ichtyose peut précéder les manifestations ganglionnaires de plusieurs mois, voire de plusieurs années.

Cette éventualité est signalée dans plusieurs publications : (12)(122)(158)(147)(77)(145)(27)(38). Les délais extrêmes vont de quelques semaines, dans le cas de GLAZEBROK (77), à 7 ans, dans celui de STEVANOVIC (147) ; une des 4 ichtyoses acquises, que nous avons observées, précédait de 2 mois la découverte des adénopathies.

- Elle peut être concomitante du début clinique de la maladie (10).

- Enfin, ce peut être une manifestation tardive, survenant en cours d'évolution : (56)(50)(58)(144)(135).

- Le mode éruptif est identique, à quelques nuances près, à celui de l'ichtyose vulgaire. Le début est commun à tous les cas : sécheresse de la peau avec desquamation d'intensité croissante ; le prurit est souvent associé (124)(106) et suit une évolution parallèle, c'est le cas chez le premier malade que nous rapporterons.

Dans d'autres publications, une sensation de cuisson remplace le prurit (56). Les premiers symptômes apparaissent souvent aux membres inférieurs.

- La forme habituelle de l'ichtyose vulgaire associant une sécheresse du tégument et des squames rugueuses, d'épaisseur variable, donnant à l'épiderme un aspect craquelé, brun grisâtre, n'est pas la forme la plus souvent observée ; on ne la retrouve que dans quelques publications : (27)(145)(121) ; par contre les variantes symptomatiques de cette forme semblent plus communément observées lors de la maladie de HODGKIN.

- L'ichtyose serpentine est, semble-t-il, plus souvent observée : (158)(12)(148)(24). Elle réalise une desquamation abondante, faite de vastes squames, adhérentes

en leur centre et, s'exfoliant par les bords, dont la forme , souvent géométrique, évoque une mosaïque.

- A ce dernier tableau, s'associe parfois une notable atrophie de l'épiderme qui apparaît mince et nacré au travers de la squame : ces cas sont décrits sous le terme d'atrophie ichtyosiforme (135)(144)(77).

- Deux cas de la littérature, celui de DANILO et de STEVANOVIC (147), reproduisent l'aspect d'ichtyose nigricans, par la couleur brune foncée des squames.

- Les états xérodermiques, formes frustes de l'ichtyose n'ont qu'une place minime dans les publications et sont surtout rapportés comme forme de début d'une ichtyose vraie.

Leur aspect est celui d'une sécheresse de la peau, associée à une desquamation minime qui peut, dans certains cas, n'être mise en évidence que par le passage d'une pointe mousse sur la peau.

Nous avons eu la surprise d'observer la fréquence de cet état dans notre série de malades, puisque nous le trouvons chez 9 d'entre eux, et ce, lors d'un examen cutané systématique au cours de visites de contrôle de leur hémopathie, ces sujets ne présentant aucun signe fonctionnel cutané.

Tous ces malades présentent une maladie de HODGKIN au stade III, à l'exception d'un seul au stade II.

Le tableau suivant objective le siège des lésions et l'évolutivité de la maladie au moment de leur constatation.

	Age	Stade	Siège	Evolutivité du H.
Mme B. M..	65	IIIA	Visage	Rémission
Mr C. R..	41	IIIA	Avant-bras	Rémission
Mr F. G..	36	IIA	Avant-bras Hyperkératose des genoux	Poussée
Mr L. R..	40	IIIB	Coudes, genoux abdomen	Phase terminale
Mme M. R..	57	IIIB	Généralisé	Rémission-Hypothy- roïdie-Post-radio- thérapique
Mme M. I..	56	IIIA	Avant-bras Dos des mains	Rémission
Mlle R. A.	34	IIIA	coudes	En cours d'irradia- tion
Mr S. M..	55	IIIB	Généralisé	Poussée
Mlle M. B.	18	IIIA	Généralisé	Phase terminale

De cette courte série, d'observation récente, nous ne pouvons tirer aucun argument évolutif ni pronostic.

La seule constatation est d'ordre topographique : les faces d'extension des membres et surtout les avant-bras semblent les zones d'élection de ce trouble cutané.

En outre, deux de nos malades, dont la sixième du tableau ci-dessus, présentent un état spinulosique des avant-bras, fait de petits cônes cornés folliculaires.

Cet état, bien que distingué de l'ichtyose dans les traités de Dermatologie, lui est souvent associé.

DEGOS (53) publie un spinulosisme du creux poplité, associé à un état ichtyosique des membres, lors d'une maladie de HODGKIN à forme cutanée pure.

Sur le plan topographique, la grande majorité des cas publiés sont des ichtyoses généralisées ; quelques cas sont localisés aux membres inférieurs (53)(148).

Outre une certaine prédilection pour l'ichtyose serpentine, atrophique ou nigricans, l'ichtyose acquise au cours de la maladie de HODGKIN présente quelques particularités :

- A l'inverse de l'ichtyose vulgaire, les grands plis de flexion ne sont pas respectés. Le 3ème cas de SNEDDON (145) échappe à cette règle. Les malades de FORMAN (71 et de BUREAU (27) présentent une atteinte moindre de ces zones.
- Fréquence d'une hyperkératose palmo-plantaire associée (27)(12)(124), dont l'épaisseur peut simuler l'hyperkératose gonococcique (77).
- Alopécie des régions atteintes et du cuir chevelu (27)(147).
- Lésions unguéales : stries linéaires (56), onychogryphose (58).

En fait, la plus importante particularité de cette ichtyose est son remarquable parallélisme évolutif avec l'hé-
mopathie causale, prouvant son caractère acquis.

Sa régression sous radiothérapie ou chimiothérapie est spectaculaire dans de nombreuses publications, et sa récurrence accompagne les poussées ganglionnaires (121)(158)(27)(145)(10).

Le malade de RONCHESE (135) a présenté, à quelques mois d'intervalle, 4 poussées et rémissions thérapeutiques d'ichtyose, parallèles à l'évolution ganglionnaire.

STRAUSS (148) rapporte un cas d'ichtyose réagissant bien à la thérapeutique, mais dont la rechute 5 mois plus tard est insensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Il ne précise pas l'évolution de l'affection mais par analogie aux malades dont nous relaterons le cas plus loin, cette résistance au traitement, de même que la récurrence à court terme de l'ichtyose, nous semblent marquer l'entrée dans la phase terminale de la maladie.

VALEUR SEMEIOLOGIQUE DE L'ICHTYOSE

Sa valeur diagnostique est certaine ; tous les auteurs qui ont observé des ichtyoses prémonitoires insistent sur ce fait.

Sa constatation doit faire mettre en oeuvre la recherche d'une affection maligne, parmi lesquelles la maladie de HODGKIN occupe la première place étiologique.

L'observation de COLOMB (38) illustre la découverte d'une maladie au stade I, après un bilan patient dont le seul mobile était l'ichtyose.

Les ichtyoses précédant l'hémopathie de plusieurs mois ou années imposent une surveillance rigoureuse, si le premier bilan est négatif.

Sur le plan pronostique, elle doit incontestablement faire classer la maladie dans la ~~cat~~égorie B de ses stades, au même titre, si ce n'est plus, que le prurit.

Si son caractère révélateur lui confère la même valeur pronostique que celle du stade où elle permet de découvrir l'affection, sa survenue tardive annonce la période terminale, surtout si l'effet de la thérapeutique sur elle est nul, partiel ou suivi de récédive à court terme de la dermatose.

ASPECT HISTOLOGIQUE

L'image microscopique ne diffère en rien de celle de l'ichtyose vulgaire.

a) Dans toutes les publications, les lésions sont avant tout épidermiques, comme le signalent BUREAU (27) et MESCON (106). Selon la forme clinique, l'hyperkératose est minime ou plus marquée ; dans tous les cas, elle est orthokératosique, sauf chez le malade de PIERI (124), où s'ébauche une discrète parakératose.

La diminution, ou la disparition par place de la couche granuleuse, est un fait commun à toutes les observations que nous avons étudiées dans la littérature.

Le corps muqueux de MALPIGHI a une nette tendance à l'atrophie (144) (27) : dans ces deux publications il est réduit à quelques assises cellulaires, et la couche cornée paraît directement appliquée contre le derme.

Tous les auteurs s'accordent pour attribuer à la membrane basale un caractère linéaire, avec rareté et minceur des crêtes épidermiques ; seul MESCON (106) fait état d'une hyperacanthose ; ce même auteur constate, également une diminution du pigment de la couche basale.

b) Les lésions dermiques ne montrent en aucun cas d'infiltrat malin, reproduisant la lymphogranulomatose (147).

Le derme est, soit normal, dépourvu de tout infiltrat (144)(27), soit le siège d'un discret infiltrat périvasculaire à prédominance lymphocytaire (124). WELCH (158) observe un aspect plus homogénéisé et plus acidophile du collagène, au niveau du derme interpapillaire, ainsi qu'une diminution en nombre et, une atrophie des glandes sudoripares.

Nous rapprochons de ce cas, l'observation d'ENGLISH (63) qui rapporte, chez son patient une dégénérescence cellulaire des glandes sudoripares, dont l'innervation reste intacte et les canaux non oblitérés. Son observation, qu'il publie sous le vocable d'anhydrose, en raison d'une absence de réponse au test à la sueur, nous semble entrer dans le cadre de l'ichtyose acquise par sa desquamation et son alopecie ; un fait intéressant est le respect de la sécrétion apocrine axillaire.

La seule anomalie histologique, classique dans l'ichtyose vulgaire, que nous ne retrouvons pas dans la littérature, est la présence de bouchons cornés dans les orifices pilo-sébacés.

PATHOGENIE DE L'ICHTYOSE ACQUISE

On ne peut, aujourd'hui encore, qu'émettre des suppositions et reconnaître qu'aucune théorie n'est satisfaisante.

- Les observations d'ichtyose, apparue dans un tableau hyperthermique, avant les adénopathies (12) ont incité à incriminer la fièvre. Force est de lui reconnaître un rôle adjuvant dans la déshydratation cellulaire qu'elle entraîne, mais en aucun cas déterminant.

- Le rapprochement avec l'ichtyose cachecticorum ou sénile n'est pas possible non plus, en dehors des cas où cette dermatose marque l'entrée dans la phase terminale de la maladie. Les ichtyoses rapidement sensibles à la thérapeutique, prouvent qu'elles ne témoignent pas d'une déchéance organique terminale.

Cette notion est particulièrement nette chez le malade de COLOMB (38) dont la maladie de HODGKIN était strictement localisée, et qui a vu une régression de l'ichtyose dès le lendemain de l'exérèse chirurgicale.

- La plupart des auteurs incriminent la vitamine A; effectivement, des taux effondrés de cette vitamine et du carotène sont retrouvés dans plusieurs observations (77) (31)(50)(58).

Dans les deux dernières références citées, les taux de vitamine A et de carotène sont respectivement de 10 U.I., dans les deux cas, pour la première substance, et de 32 gamma et 8,3 gamma pour la seconde, les chiffres normaux étant de 100 à 120 U.I. et de 80 gamma.

Ce déficit vitaminique ne semble pas constant et FORMAN (77) trouve des chiffres normaux chez son malade.

Cette dissociation se retrouve au niveau de la clinique, dans la présence de symptômes d'avitaminose : si le cas de GLAZE BROK présentait, avant l'apparition de son ichtyose, des troubles de la vision crépusculaire, aucun déficit de cet ordre n'est signalé ailleurs et les tests d'adaptation à l'obscurité, pratiqués dans le cas N° 1 de SNEDDON (145) sont normaux.

De même, hormis le cas de spinulosisme signalé par DEGOS, et les deux observations similaires de notre série, les kératoses pilaires, importantes au point de simuler la phrynodermie, ne sont pas retrouvées dans les publications que nous avons étudiées.

Xérophtalmie et kératomalacie manquent également.

Le bilan ophtalmologique du cas de DUPERRAT (58) est normal.

L'administration, per os, de vitamine A, a des effets inconstants et son intrication avec le traitement étiologique ne permet pas de juger son effet pharmacodynamique avec certitude. Les dosages, après vitaminothérapie, sont également dissociés: inefficacité à restaurer les 2 taux (50), restauration du carotène seul (77).

Le mécanisme intime du déficit vitaminique est à l'état de suppositions.

Aucune preuve ne vient appuyer l'hypothèse d'un défaut d'utilisation suggérée par les sujets présentant un taux normal et l'effet curatif inconstant de la vitaminothérapie.

Un certain nombre d'auteurs situent le trouble métabolique au niveau hépatique; de fait, soit une localisation hépatique de l'affection (27), soit des perturbations des épreuves fonctionnelles (50) (31), sont patentées dans quelques observations. Dans d'autres (158) (77), épreuves fonctionnelles et ponction biopsie du foie ne montrent aucune anomalie; de plus, BUREAU signale l'absence d'ichtyose dans les hépatites aiguës et les cirrhoses.

Le cas de GLAZE BROK présentait une importante fuite urinaire de sa vitamine, nettement influencée par la température, puisqu'elle passait de 75 U.I., lors de l'apyrexie à 330 U.I. en période fébrile, alors qu'un sujet sain n'en élimine normalement pas. Ce fait n'est pas retrouvé par DEGOS.

CARLIZZA (31) remarque le retour à la normale du taux de vitamine A après rémission thérapeutique. Il invoque un rôle possible d'un déficit thyroïdien, par analogie à la peau sèche des myxoedémateux.

Cette hypothèse conduit à nouveau à la vitamine A, puisque l'hormone thyroïdienne intervient dans la transformation de provitamine en vitamine. D'autre part, les seules hypothyroïdies associées à une maladie de HODGKIN, connues dans le service du Pr HOLLARD, sont post-radiothérapiques.

Aucun travail, à notre connaissance, ne fait état des rapports pouvant exister entre troubles immunitaires et ichtyose acquise. Parmi nos quatre cas d'ichtyose, seul le premier, que nous rapporterons, a eu un bilan immunitaire dont tous les tests étaient effondrés.

Parmi les 9 états xérodermiques de notre série, deux malades, en phase terminale, auraient certainement présenté des tests analogues ; trois autres, explorés, avaient pour l'un, des réactions d'hypersensibilité retardée normales et, pour les deux autres, des tests dissociés.

Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée, mais le caractère disparate de ces observations nous incite à croire en une indépendance entre l'ichtyose et l'immunité, et à la simple coexistence d'une dépression immunitaire et d'une ichtyose, en phase terminale.

Au même titre que pour le prurit, l'hypothèse d'un facteur "toxinique", émise par DARIER, peut encore être retenue :

- la régression rapide de l'ichtyose, après exérèse, dans la forme localisée, publiée par COLOMB (38), et dans un réticulo-sarcome axillaire (161), en atteste.

De même, ENGLISH, compare les lésions des glandes sudoripares qu'il constate, à des lésions toxiques identiques, observées lors d'administration de 5-fluoro-uracil.

Nous ne pouvons que conclure ce paragraphe en soulignant la complexité pathogénique de l'ichtyose acquise, dans laquelle s'intriquent de multiples facteurs thermiques, vitaminiques, hépatiques, rénaux et toxiques, sans que l'un d'entre eux puisse être considéré comme prédominant.

NOSOLOGIE

Le seul problème est posé par la forme nigricante et localisée de l'ichtyose, avec l'acanthosis nigricans ; l'argument de DANILO et STEVANOVIC (147 est le caractère dominant, commun à la transmission de ces deux dermatoses lorsqu'elles ne témoignent pas d'une affection maligne. Notons cependant les différences histologiques qui les séparent.

Pour clore ce chapitre, nous exposons brièvement quatre observations d'ichtyose acquise :

OBSERVATION n ° 7

Mr B..., 61 ans, présente, à la fin de l'année 1971, un prurit des membres inférieurs que suit de quelques jours une desquamation lamellaire de même topographie.

Très vite, la dermatose se généralise, tandis que, curieusement, le prurit s'estompe.

Il est hospitalisé en mars 1972, dans le service du Pr HOLLARD, suite à la découverte d'une adénopathie axillaire droite et rétrocrurale du même côté.

L'histologie ganglionnaire affirme le HODGKIN et le bilan d'extension la fait classer dans son stade III B.

Quand nous voyons le malade pour la première fois, avant toute thérapeutique, il présente une dermatose généralisée, sur un fond nettement érythémateux ; la desquamation diffère selon le siège :

- aux membres inférieurs, l'aspect rappelle l'eczéma craquelé par un aspect quadrillé des squames qui recouvrent un tégument atrophique ;

- au tronc, l'exfoliation se fait par vastes lambeaux ;

- sur le visage, elle est fine ;

- enfin, à la partie supérieure du thorax, sur les avant-bras, aux paumes et aux plantes, l'hyperkératose est plus importante. Les grands plis de flexion ne sont pas épargnés.

L'histologie cutanée (Dr H. MARTIN) est la suivante : "sous un épiderme peu modifié, on observe une infiltration de densité modérée, de lymphocytes, polynucléaires et rares histiocytes, déposés autour des capillaires, sièges d'une discrète endothélite".

Les intradermo-réactions à la tuberculine et à la candidine sont négatives, ainsi que le test au D.N.C.B. ; la transformation lymphoblastique est effondrée.

Après les deux premières injections de Vinblastine, l'ichtyose a régressé presque totalement en quelques jours, et c'est un tégument pratiquement normal que nous constatons.

Moins de trois semaines après, l'ichtyose récidive, sous forme d'une desquamation sur un fond érythémateux beaucoup plus discret que lors du premier examen.

L'état général, déjà précaire, décline.

Au début du mois de mai, une nouvelle injection de Vinblastine entraîne une régression incomplète des lésions. La radiothérapie de l'étage sous-diaphragmatique est alors entreprise : elle ne modifie pas le tableau cutané qui ne présente que de brèves régressions lors des injections hebdomadaires de Vinblastine.

Au début du mois de juin, la cachexie se complète, et une hépatomégalie apparaît, dont la biopsie montre des images de stéatose, d'hépatocytes tuméfiés à cytoplasme granuleux, de cellules inflammatoires dans les zones portales et péri-portales ; aucune infiltration spécifique n'est notée, mais la diminution de l'hépatomégalie sous chimiothérapie est en faveur d'une extension hépatique de la maladie.

Le malade décède courant juin.

Les trois autres cas que nous relatons sont d'apparition tardive et témoignent de la phase terminale de la maladie :

OBSERVATION n° 8

Le cas publié par DUGOIS, en 1966, est celui d'un homme de 73 ans, hospitalisé un an avant dans le service du Pr HOLLARD, porteur d'une fièvre ondulante et d'adénopathies rétrocrurales sur lesquelles le diagnostic de maladie de HODGKIN est porté.

Après transfusion, radiothérapie et chimiothérapie, s'installe une rémission de bonne qualité, et le malade quitte l'hôpital.

Trois mois après, il constate une desquamation débutant aux membres inférieurs et aux avant-bras, dont la généralisation survient dans les 48 heures, accompagnée d'une sensation de brûlure.

Au début de son deuxième séjour hospitalier, le malade présente un tableau ichtyosique généralisé typique : la peau est uniformément sèche et couverte de larges écailles ; les plis articulaires sont atteints ; il existe, en outre une hyperkératose palmo-plantaire. La desquamation est importante, les squames ont par endroit un aspect polygonal ; le fond de la dermatose est légèrement érythémateux ; le cuir chevelu est alopécique, les ongles striés.

L'histologie cutanée (Dr H. DUFOUR) montre des plages d'hyperkératose avec granuleuse amincie et aspect rectiligne de la limite dermo-épidermique.

Le derme est légèrement congestif mais il est vide de tout infiltrat.

En quelques semaines, l'état du malade s'aggrave, et la mort survient.

OBSERVATION n° 9

Mr G.. L.. M..., 35 ans, présente, en 1965, des adénopathies cervicale et sus-claviculaire, dont l'histologie est celle d'une maladie de HODGKIN.

La mise en évidence d'une atteinte des chaînes lomboaortiques la fait classer dans le stade III.

Jusqu'en 1970, le malade est traité par radiothérapie et chimiothérapie.

A cette époque, lors d'une poussée de la maladie, apparaît une localisation costale (6ème arc droit) et survient une pleurésie tuberculeuse.

Lorsque nous le voyons, pour la première fois dans le service du Pr ARNAUD, en avril 1971, il présente une cachexie notable.

Sa peau est de couleur cireuse ; au niveau des faces latérales du thorax existent trois placards hyperkératosiques circonscrits, à limite floue ; leur surface est écailleuse, rugueuse et de couleur brune.

Le tableau est celui d'une ichtyose vulgaire, localisée.

Les membres inférieurs présentent une hyperkératose folliculaire diffuse.

La dermatose reste inchangée, malgré la chimiothérapie, dans les trois derniers mois de la vie de ce malade.

OBSERVATION n° 10

Madame G.. M... présente, en 1964, une maladie de HODGKIN à début cervical, rapidement complétée par une atteinte hépatique et des adénopathies inguinales et rétro-crurales : il s'agit donc d'une forme diffusante d'emblée.

Un prurit des M.I. marque ce début et persiste malgré les traitements chimiothérapiques et radiothérapiques, prenant un caractère féroce.

En 1967, une rechute rétrocrurale est irradiée ; le prurit persiste malgré cette thérapeutique à laquelle font suite des injections de Vinblastine au long cours.

En 1968, survient une fracture pathologique du col fémoral gauche, dont l'histologie est en faveur d'une radionécrose. Une prothèse de MOORE est mise en place.

La malade reçoit ensuite une polychimiothérapie que l'apparition d'une thrombopénie oblige à interrompre.

Divers antimitotiques sont utilisés jusqu'en mai 1969 où apparaît une sécheresse et une desquamation cutanée prenant rapidement l'allure d'une ichtyose acquise généralisée que l'on traite par vitamine A.

Dès cette époque, l'état général décline considérablement. La malade est revue en juillet 1969 par le Dr AMBLARD : l'ichtyose est inchangée, n'épargne guère que le visage.

L'histologie cutanée (Dr H. MARTIN) confirme ce diagnostic "existence de quelques lamelles d'hyperkératose orthokératosique contrastant avec une couche granuleuse très pauvre et même souvent absente".

L'état cutané reste égal à lui-même jusqu'au décès de la malade en août 1969.

Si l'ichtyose est révélatrice seulement chez le premier malade, dans les quatre cas, son caractère généralisé et son insensibilité à la thérapeutique de la maladie, témoignent de formes de mauvais pronostic.

L'association au prurit dans deux de ces cas est, à nos yeux, intéressante et semble rapprocher la pathogénie de ces deux manifestations cutanées.

TRAITEMENT DE L'ICHTYOSE

Il est avant tout étiologique, nous l'avons vu.

La vitamine A, per os, à dose de 300.000 U.I./ jour donne les résultats inconstants que nous avons signalés , dans la méconnaissance où nous sommes de son mécanisme d'action. Sur le plan local, les prescriptions sont les mêmes que pour l'ichtyose vulgaire : balnéation et savonnages fréquents, kératolytiques, enfin acide rétinoïque, pas encore commercialisé en France, mais qui semble donner de bons résultats selon les auteurs américains.

L'ERYTHRODERMIE EXFOLIANTE

Les premières descriptions de son association avec la maladie de HODGKIN sont dues à MILLER et WIGLEY.

C'est MONTGOMERY (111) qui attire l'attention sur l'existence de deux types bien distincts cliniquement et histologiquement, d'érythrodermies, au cours des hémopathies malignes. Sur une série de 34 patients érythrodermiques, il trouve 16 érythrodermies malignes, dont nous avons vu les caractères cliniques et microscopiques au chapitre des lésions spécifiques, et 18 érythrodermies exfoliantes qu'il oppose au type précédent.

Le tableau clinique réalisé par ces patients est bien connu : il correspond à la description de WILSON et BROCC : rougeur diffuse de la peau, sans infiltration, associée à une exfoliation incessante en larges lambeaux ; le cas de MARKOWITZ (101) reproduit cette description. RIMBAUD (134) signale certains cas évoluant vers la pigmentation.

De tels aspects sont la conséquence de la généralisation de nombreuses dermatoses bénignes, qui perdent ainsi leurs caractères cliniques, mais sont aussi réactionnels à des causes toxiques, médicamenteuses et microbiennes.

Les séries de WILSON et de MONTGOMERY (159) et (110) montrent que dans près de 50 % des érythrodermies exfoliantes, l'étiologie reste indéterminée ; ils insistent sur l'importance de la recherche d'une hémopathie, et affirment que toute érythrodermie peut, à elle seule, être responsable d'une réaction ganglionnaire dont l'aspect est

celui de la classique réticulose lipo-mélanique, décrite par PAUTRIER et WORINGER. La constatation d'une telle histologie ganglionnaire n'élimine d'ailleurs pas une hémopathie.

L'érythrodermie peut ne révéler sa nature hémopathique qu'au bout de plusieurs années.

Tous ces faits rendent compte de la difficulté de chiffrer la fréquence de cette dermatose dans la maladie de HODGKIN.

Si EPSTEIN en observe 6 cas sur 156 hodgkiniens et la considère comme fréquente et caractéristique de la maladie (65), l'étude de la littérature nous incite à croire qu'il s'agit d'une manifestation rare : 1 cas sur 96 malades (122), 1 seul cas d'origine hodgkinienne pour 4 réticuloses, dans la série de WILSON (159) et aucun cas sur 192 pour SUGARBAKER (in122).

L'image histologique est celle d'une lésion inflammatoire chronique : épiderme peu modifié ou légèrement atrophique, infiltrat dermique banal de densité faible ou moyenne, ne reproduisant en aucun endroit l'image de la lymphogranulomatose.

MONTGOMERY affirme cependant que dans de rares cas, l'infiltrat peut se densifier et présenter des atypies cellulaires, reproduisant l'image d'une réticulose, sans jamais montrer de cellules de STERNBERG (159) ; ces cas sont alors à rapprocher des lésions spécifiques.

POLLINI (128) rapporte un cas d'éruption érythémato-squameuse, évoluant depuis trois ans, qui révèle sa nature hodgkinienne sur l'apparition d'adénopa-

thies, tandis que l'infiltrat dermique devient abondant et présente des dystrophies cellulaires franches.

Peu de publications font état de l'évolution de l'érythrodermie sous thérapeutique de la maladie causale.

Dans le cas de MARKOWITZ, la dermatose révélatrice de la maladie, semble avoir eu une évolution parallèle aux cures de CARIOLYSINE, pendant 4 ans, puis avoir résisté ensuite à ce traitement, et même avoir été aggravée par lui selon l'auteur; la mort est survenue peu après et la vérification anatomique a montré une maladie de HODGKIN polyviscérale.

Il nous est fort difficile de comprendre la pathogénie de cette érythrodermie exfoliante, et de la classer parmi les manifestations cutanées de la maladie de HODGKIN. Nous avons vu qu'une petite fraction de ces cas, par leur évolution histologique, méritaient de figurer parmi les lésions spécifiques.

Pour les autres, nous sommes enclins à admettre une étiologie toxique, comparable à celle de l'ichtyose acquise, et à rapprocher, sinon à assimiler, ces 2 manifestations.

Le fond érythémateux, signalé dans plusieurs observations d'ichtyose (38)(12)(145) et retrouvé chez deux de nos patients, l'ichtyose de DUPERRAT (58) devenant secondairement érythrodermique, l'observation d'un infiltrat modéré du derme dans le cas de PIERI et dans notre premier rapport d'ichtyose, nous renforcent dans cette croyance.

Peut-on parler d'érythrodermie ichtyosiforme acquise, terme classiquement réservé à des dermatoses néonatales ?

Peut-on, à la suite de WELCH (158) qui pense que des travaux ultérieurs permettront de classer l'ichtyose dans les lésions spécifiques, supposer que l'érythrodermie exfoliante est une forme de passage entre l'ichtyose sans spécificité histologique et les érythrodermies malignes ?

MANIFESTATIONS NON SPECIFIQUES PLUS RARES

A - DE RAPPORT INDISCUTABLE AVEC LE HODGKIN

1) L'ACANTHOSIS NIGRICANS

=====

Cette lésion cutanée paranéoplasique est bien connue car relativement fréquente, surtout lors des adénocarcinomes digestifs.

Elle est par contre très rare dans la maladie de HODGKIN ; nous ne retrouvons que trois auteurs l'ayant signalée et n'en avons observé aucun cas dans notre série.

CURTH (44) en rapporte 4 cas, tous contestables (137) par leur aspect et leur histologie atypiques et l'absence de parallélisme évolutif avec la maladie.

ACKERMAN (1) publie le cas d'une jeune femme de 22 ans dont la première manifestation ganglionnaire fut sus-claviculaire et reçut une dose de 4000r. Elle présente un an après une rechute médiastinale associée à une éruption axillaire qui disparaît après radiothérapie et rechute quelques mois après, tandis qu'apparaissent une adénopathie de la même aisselle et une localisation hépatique.

L'histologie est typique de l'acanthosis nigricans. Aucune autre étiologie (dysendocrinie, obésité, carcinome digestif) n'est mise en évidence.

SANDERSON (137), enfin, fait état d'un malade de 30 ans présentant une maladie de HODGKIN à début cervical, précédée d'un an par un prurit et un prurigo.

Lors de son entrée en milieu hospitalier, il présente une éruption faite d'élevures abruptes siégeant aux plis de flexion des genoux, des coudes et des poignets, ainsi qu'aux chevilles, aux aisselles et à l'aîne, dont la surface est recouverte de petites élevures contenant des capillaires. Dans les régions distales, elle est brune et hyperkératosique.

L'article ne comporte pas d'iconographie clinique, par contre une photographie microscopique montre un aspect typique d'acanthosis nigricans : papilles dermiques allongées, recouvertes de quelques assises de cellules épineuses; couche basale hyperpigmentée ; hyperkératose avec bouchons de kératine comblant les espaces entre deux papilles dermiques.

En regard de ces bouchons, le corps muqueux présente un léger épaissement.

Aucune autre étiologie n'est retrouvée. La régression sous chimiothérapie est parallèle à celle du prurit et des adénopathies, mais incomplète.

2) LA DERMATOMYOSITE

=====

Sa fréquence en tant que manifestation para-néoplasique est diversement appréciée : les statistiques portant sur des petites séries donnent des chiffres divergent de 53 % à 6,7 %. WILLIAM, dans une revue de 590 dermatomyosites publiées trouve 92 cancers, soit 15 %.

L'affection est certainement de fréquence bien moindre dans la maladie de HODGKIN, puisque nous ne retrouvons que six publications de dermatomyosite associant des lésions

érythémateuses, un oedème et un syndrome musculaire : (45) (5)(35)(7)(107)(48) ; dans tous ces cas, une régression parallèle à la thérapeutique étiologique, est notée.

Deux autres cas de polymyosite, sans lésion cutanée sont signalés (97) .

La seule malade chez laquelle nous avons soulevé ce diagnostic, en association avec un HODGKIN au stade IIIB, devant un oedème du visage et une faiblesse musculaire, était en fait une hypothyroïdie post-radiothérapique, rapidement amendée par le traitement substitutif.

3) LE LUPUS ERYTHEMATEUX

=====

Nous éliminons d'emblée de ce paragraphe le lupus érythémateux chronique, seulement noté par PELLERAT (119) qui reconnaît que l'absence d'atrophie et de squames adhérentes confère plus à l'éruption qu'il observe, l'aspect d'une eczématide séborrhéique.

Le diagnostic de L.E.C. n'est évoqué, depuis, dans aucune autre publication comme manifestation cutanée de la maladie de HODGKIN.

Par contre, l'association d'un lupus érythémateux systémique est connue : NIELSEN (115) et (4) ANDREEV en publient deux cas indiscutables cliniquement et biologiquement.

D'autres publications font état de syndrome L.E. like (15) ou relatent des cellules L.E. lors de maladies de HODGKIN (111)(30), en l'absence de signes cliniques de L.E.D.

Les deux connectivites que nous venons d'évoquer font appel aux mêmes phénomènes, réactions immunitaires aboutissant à la production d'anticorps anti-tissus, soit en réponse à un antigène tumoral, soit à un matériel nucléaire tumoral modifié par un agent supposé viral.

Aucun malade de notre série ne présente de tel trouble.

4) LES PIGMENTATIONS

=====

Nous en avons déjà fait mention lors de l'étude du prurit et du prurigo, comme conséquence du grattage.

Pour mémoire, citons également la pigmentation post-radiothérapique, qui succède à l'érythème et n'a, le plus souvent, pas de caractère définitif. Elle reproduit le dessin des champs : en mantelet, pour l'étage sus-diaphragmatique, en Y renversé, pour l'étage sous-diaphragmatique.

D'autres travaux (37)(122)(47) relatent des mélanodermies reproduisant celle de la maladie d'ADDISON.

Les études nécropsiques de PARKER et JAKSON, trouvant l'envahissement des surrénales chez deux sujets sur 53, vont dans le même sens.

RIMBAUD (134) relate le cas d'un homme de 21 ans qui consulte pour des placards pigmentés, d'aspect sale, à localisation scapulaire, sans infiltration ni prurit.

L'histologie montre une couche basale bourrée de mélanine et un infiltrat dermique rappelant celui d'un parapsoriasis en plaque.

Douze ans après, l'apparition d'une adénopathie axillaire conduit au diagnostic de maladie de HODGKIN, qui est rapidement évolutive et entraîne une cachexie accompagnée d'une mélanodermie généralisée indépendante de toute insuffisance surrénalienne.

A l'histologie, l'infiltrat s'est densifié et l'auteur lui attribue un rôle dans la mobilisation des pigments, par analogie aux érythrodermies évoluant vers la pigmentation.

Dans notre série, nous n'avons que 2 exemples de mélanodermie, :

- le premier concerne la jeune fille de notre observation n° 6, qui, en phase terminale, a présenté une pigmentation addisonnienne ayant nécessité une hormonothérapie substitutive.

- la deuxième est une femme de 79 ans, malade du Pr MAZARE, présentant une mélanodermie en nappe, dépassant largement les limites de ses champs d'irradiation, associée à une teinte cireuse diffuse de tout le tégument, et indépendante de tout signe d'insuffisance surrénalienne.

FAVRE considérait comme classique l'aspect cireux du teint chez les hodgkiniens.

A - MANIFESTATIONS FAISANT L'OBJET de TROP PEU DE PUBLICATIONS
POUR QUE LEUR RAPPORT AVEC LA MALADIE DE HODGKIN SOIT
CERTAIN

1) L'ERYTHEME NOUEUX

=====

La plupart des cas publiés sont germaniques et le sont, le plus souvent, sous la dénomination "aspect d'érythème noueux" : en fait, les uns sont des hypodermites nodulaires microbiennes, les autres sont des nodules cutanés lymphogranulomateux ; il en est de même du cas de POINSO (127).

Le seul rapport qui nous paraisse correspondre au tableau clinique et histologique d'une hypodermite nodulaire aiguë est celui de KREYSSSEL (92), bien que lors d'une poussée ultérieure l'histologie ait présenté un aspect beaucoup plus monomorphe, compatible avec une réticulose hyperplasique.

Un de nos malades, homme de 30 ans, consultant pour une adénopathie cervicale, révélatrice d'une maladie de HODGKIN au stade IIIA signale, dans les jours ayant précédé sa consultation une éruption paraissant nodulaire à l'interrogatoire, siégeant autour des chevilles et des poignets, prurigineuse et se résolvant rapidement en prenant un aspect ecchymotique.

Lorsque nous l'examinons, ses téguments sont absolument normaux. Nous ne pouvons donc que supposer l'érythème noueux a posteriori.

Le seul argument qui renforce cette supposition est l'intégrité des tests d'hypersensibilité retardée,

hormis la négativité de l'I.D.R. à la tuberculine : candidine ++, D.N.C.B. +++, transformation lymphoblastique normale. Ce sujet est donc capable de développer une réaction hyper-ergique de type hypodermite nodulaire aiguë, réactionnelle à la prolifération réticulaire maligne.

2) LES ASPECTS POIKILODERMIQUES

=====

Ils font l'objet de quelques publications dans lesquelles aucun lien direct avec l'hémopathie causale n'est mis en évidence.

Si le mycosis fongoïde est parfois associé ou succède à des lésions poïkilodermiques (154), dont l'aspect est proche de celui du parapsoriasis lichénoïde, les rapports de la maladie de HODGKIN avec cette dermatose sont beaucoup moins nets.

Tous les cas de la littérature relatent l'aspect de poïkilodermie vasculaire atrophiante, tel que l'a décrit JACOBI en 1908, comme un aspect réticulé de la peau, associant des zones d'atrophie, enserrées dans un réseau pigmenté, des pétéchie et des télangiectasies.

Sur le plan histologique, ce syndrome évolue en deux phases (95) :

- la première inflammatoire avec vaso-dilatation, infiltrat périvasculaire et répartition inégale des pigments,

- la deuxième atrophique, marquée par un aplatissement des papilles, une dégénérescence des fibres élastiques et une atrophie du collagène.

Les deux malades publiés par GATE (74) et par DUVERNE (60) présentaient depuis de nombreuses années des lésions poïkilodermiques, avant l'apparition des manifestations ganglionnaires.

Une des malades de notre série, suivie par le Pr MAZARE, présente un état poïkilodermique des deux avant-bras d'apparition très ancienne, puisqu'elle ne se souvient pas de son mode d'installation.

Le début de sa maladie fut marqué par des papules rouges, évoluant très vite vers une croûte dont il persiste, au niveau du thorax de petites macules atrophiques. Enfin, en octobre 1971, nous constatons une exulcération à la face postérieure de l'épaule gauche, dont la biopsie montre un infiltrat inflammatoire banal et qui cicatrise très rapidement.

Après irradiation sus et sous-diaphragmatique et sous Vinblastine au long cours, l'état général est satisfaisant.

Les deux autres cas que nous trouvons dans la littérature : (95) et (153) ont des rapports plus nets avec l'hémopathie :

- dans le premier, une efflorescence de nodules lymphogranulomateux succède aux lésions poïkilodermiques ;
- dans le second, cette dermatose s'étant déjà manifestée à la peau par des tumeurs ulcérées et une érythrodermie.

3) L'URTICAIRE PIGMENTAIRE

=====

Son association avec la maladie de HODGKIN ne fait l'objet, à notre connaissance, que de la publication de WEIDMANN (157) qui pose l'intéressant problème des rapports entre une mastocytose systémique et la lymphogranulomatose maligne : son malade, homme de 52 ans, présente, en 1949, une urticaire pigmentaire clinique et histologique, localisée au tronc et à la partie proximale des membres.

En 1960, apparaissent des lésions du dos des mains dont la clinique et l'histologie sont compatibles, avec un granulome annulaire.

Cette éruption est suivie de douleurs dorso-lombaires et d'une hépato-splénomégalie. Les clichés osseux montrent des anomalies à type d'ostéosclérose ; le myélogramme objective un contingent cellulaire ressemblant au mastocyte et présentant des signes cytologiques de dégénérescence maligne.

Un an après, une polyadénopathie fait porter le diagnostic de maladie de HODGKIN, dont l'évolution est rapidement mortelle.

Il existe de nombreux mastocytes sur les coupes histologiques des ganglions.

L'auteur ne se prononce pas sur la simple coïncidence de ces deux affections de système ou sur une parenté étiologique, le mastocyte étant actuellement considéré comme un descendant de la cellule réticulaire.

4) LES ERUPTIONS BULLEUSES

=====

Fort peu de rapports leur sont consacrés : CERUTTI et PELLERAT signalent des bulles siégeant aux parties découvertes, pouvant relever d'un mécanisme de photosensibilisation.

JOULIA (87) publie une éruption bulleuse, présentant un signe de NIKOLSKY et ayant bien régressé sous MORANYL, précédant de 3 ans une maladie de HODGKIN avec lésions cutanées spécifiques.

Aucune manifestation bulleuse n'est retrouvée dans notre série.

Dans ce cas encore, une pathogénie autoimmune peut être supposée.

5) LE SYNDROME DE LYELL

=====

La nécrose toxique de l'épiderme avait déjà été signalée dans les lymphomes, en 1955, par JAEGER et DELACRETAZ, un an avant la première description de ce syndrome par LYELL;

CALDWELL (29) publie deux cas de maladie de HODGKIN dont le décès est dû à un syndrome de LYELL. Il reconnaît que ces deux malades avaient reçu plusieurs médications, avant l'apparition du syndrome (moutarde azotée, antalgiques, phenylsémicarbazone), mais pense que les sujets porteurs de lymphomes ont une plus grande propension à présenter des nécroses épidermiques d'origine toxique.

6) LES VASCULARITES

=====

S'il est connu qu'un purpura non hémopathique peut marquer, dans quelques cas, le début de la lymphogranulomatose, un seul cas de vascularite nécrosante est publié, par MITCHELL (109), conforme à la définition histologique qu'ont donné WINKELMANN et DITTO de ce syndrome :

- infiltrat inflammatoire périvasculaire, primitivement constitué de polynucléaires dont un grand nombre présentent des signes de fragmentation nucléaire, hyalinisation et nécrose de la paroi vasculaire.

Ce syndrome polyétiologique était considéré comme associé à une allergie médicamenteuse, microbienne, à une diathèse allergique ou à une maladie de système :

- périartérite noueuse, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de SJOGREN et de WEGENER.

7) L'AMYLOSE

=====

Si l'amylose secondaire viscérale était une complication classique de la maladie de HODGKIN, devenue rare de nos jours, nous ne trouvons dans la littérature qu'un seul cas d'amylose cutanée, associé à une hémopathie ganglionnaire maligne dont l'histologie ne prouve pas la maladie de HODGKIN avec certitude (82).

8) LA MUCINOSE

=====

Elle est, à notre connaissance, la dernière manifestation cutanée attribuée à la maladie de HODGKIN; le rapport de KLEINE-NATROP (90) semble montrer un lien indiscutable entre les deux affections :

- homme de 56 ans souffrant d'un prurit, depuis 1956, et développant en 1967 un état érythrodermique dont l'aspect à la face, au cou et aux extrémités, est celui d'un agrégat papuleux.

L'histologie montre des amas mucineux du derme ; il n'existe aucun signe clinique ni biologique d'hypothyroïdie ; une tumeur médiastinale démontre, à l'histologie, sa nature hodgkinienne ; son irradiation entraîne la régression de l'éruption qui ne persiste que sous forme de nombreuses petites papules folliculaires.

9) RASH ERYTHEMATEUX et ERUPTIONS

=====

URTICARIENNES

=====

Ils sont considérés comme fréquents dans la maladie de HODGKIN (37) (122) ; il faut bien reconnaître qu'ils le sont tout autant en pathologie courante.

Il est donc très difficile de les rattacher à l'hémopathie.

Nous avons observé chez un de nos malades, en rémission clinique, une éruption faite de macules rosées, localisées à la région scapulaire droite, s'effaçant à la vitropression, sans donner d'impression d'infiltrat, sans desquamation ni prurit.

Aucune étiologie classique des érythèmes localisés n'est retrouvée. L'éruption disparaît en 10 jours.

10) L'ERYTHROSE PALMAIRE

. - ===== -

L'érythrose palmaire, connue au cours d'autres néoplasies, est retrouvée, lors de la phase terminale, chez l'un de nos malades.

Aucune publication ne signale cette manifestation lors d'une maladie de HODGKIN.

C H A P I T R E V I

SYNDROMES IMMUNOPRIVES CONGENITAUX A MANIFESTATIONS CUTANEEES et MALADIE DE HODGKIN. ESSAI DE CORRELATION ENTRE IMMUNOLOGIE ET MANIFES- TATIONS CUTANEEES DE CETTE AFFECTION.

Certains de ces syndromes présentent des signes cutanés dans leur association symptomatique, qui accompagnent la maladie de HODGKIN lorsque celle-ci survient.

Ils ne sauraient être considérés comme des manifestations cutanées de l'hémopathie, puisqu'ils en sont la conséquence ; les mécanismes inducteurs de la carcinogénèse font appel à des hypothèses complexes où sont envisagés les rôles respectifs du déficit immunitaire, des anomalies cytogénétiques, de l'oncogénèse et de divers facteurs tels les radiations ionisantes et les agents chimiques (86) (102).

Citons, parmi ces affections présentant un haut risque de dégénérescence maligne :

- L'ataxie télangiectasie qui associe une ataxie cérébelleuse à des télangiectasies oculo-cutanées et présente un déficit de l'immunité sérique où prédomine l'absence d'IgA, et de l'immunité cellulaire.

Plus de 10 % des cas évoluent vers des hémopathies lymphoréticulaires dont la maladie de HODGKIN.

- Le syndrome de WISKOTT-ALDRICH, dont le déficit immunitaire touche de façon dissociée le secteur cellulaire et humoral et dont la traduction dermatologique est un eczéma, peut également évoluer vers un lymphome.
- Le syndrome de CHEDIAK HIGASHI, associant albinisme partiel et infections cutanées, peut présenter la même évolution.
- Le syndrome de BLOOM (érythème télangiectasique du visage, photosensibilité, retard de croissance) dont aucune des évolutions malignes des 7 cas sur 45 recensés en 1971, ne fut une maladie de HODGKIN

Le bilan immunitaire d'une maladie de HODGKIN comporte certaines explorations standard :

a) Immunité humorale :

- dosage des immunoglobulines
- dosage d'anticorps circulants
 - .isohémagglutinines
 - .anticorps réagissant avec des antigènes communément rencontrés (antistreptolysines, antistaphylolysines)
 - .anticorps induits par vaccination.

b) Immunité cellulaire :

- nombre des petits lymphocytes circulants
- intradermo réactions à la tuberculine et à la candidine.
- test au D.N.C.B.
- étude in vitro de la transformation des petits lymphocytes sous PHA.
- étude du rejet des homogreffes.

Les différentes séries, étudiant les désordres immunitaires dans la maladie de HODGKIN s'accordent sur la fréquence du déficit de l'immunité à médiation cellulaire (2) (89) (80) (16) (139).

La fréquence des altérations individuelles de chaque test et sa valeur pronostique ~~est diversement~~ appréciée selon les auteurs, mais malgré certains résultats dissociés, tous concluent au meilleur pronostic que confère l'intégrité des réactions d'hypersensibilité retardées.

Les mêmes auteurs concluent à l'intégrité de l'immunité sérique, sauf dans la phase terminale de la maladie où elle se déprime. Le taux d'IgM sur une série de 50 malades (79) et de 28 malades (16) est fréquemment trouvé à la limite inférieure de la normale.

L'évaluation de ces deux compartiments de l'immunité, dont la séparation est artificielle, rend compte de la lutte que livre l'organisme contre la prolifération réticulaire maligne.

La confrontation du bilan immunologique et des lésions cutanées chez 20 malades communs à la série de BENSA et à la nôtre montre les résultats suivants :

Lésions cutanées	Nb de cas	Immuno. normale	Immuno normalisée après traitement	Immuno dissociée	Immuno déprimée au début de l'aff.	Immuno déprimée par la thérapeutique
Intégrité cutanée	7	4	1	2		
Zona	6	1			5	5
Prurit	4	1			3	
Ichtyose	1				1	
Xérodermie	3	2		1		
Erythème noueux	¹ (probable)	1				

Nous regrettons de n'avoir pas d'exploration immunologique chez nos quatre malades porteurs de lymphogranulomatose cutanée, mais avons cité, lors de ce chapitre l'importance de l'immunité dans ces cas, en particulier lors de la granulomatose cutanée primitive (150).

D'après le tableau ci-dessus, il nous paraît possible d'affirmer que la peau est, dans une certaine mesure, le reflet de l'intégrité des défenses immunitaires :

- aucun des 7 patients indemnes de lésions cutanées n'avait d'anergie totale.

Comme nous l'avons vu, ces mécanismes sont primordiaux dans la défense antivirale et leur intégrité est inversement proportionnelle au nombre de zonas observés.

Notre seul cas d'ichtyose ayant été exploré était une maladie de HODGKIN rapidement évolutive et proche de sa phase terminale :

- le déficit profond de l'immunité témoigne de la déchéance organique.

Nous pensons que l'ichtyose n'a pas de rapport direct avec lui, puisque cette manifestation a été observée, avec la même intensité lors de formes très localisées et curables (38).

La xérodermie paraît associée à une intégrité relative des défenses et témoignerait d'une activité moindre de la maladie.

Quant à l'érythème noueux que nous supposons, sa nature de réaction hyperergique nécessite une immunité, par définition normale, ce qui est le cas chez notre malade.

C H A P I T R E V I I

Tableau récapitulatif de notre série :

TYPE DE LESION	NB DE CAS		%
<u>LESIONS SPECIFIQUES</u>		4	4,2
Stade IV	2		
Att. par contiguïté	1		
H. en apparence primitivement cutané.	1		
<u>LESIONS NON SPECIFIQUES</u>			
<u>PRURIT</u>		30	40
Révélateur	7		
Concomitant	8		
En cours d'évolution	15		
<u>PRURIGO</u>		1	
<u>ZONA</u>		12	13
Au cours d'une poussée	1		
Post chimiothérapique	4		
Post radiothérapique	3		
Sans raison apparente	4		
Généralisé	2		
<u>ICHTYOSE</u>		4	4,2
Révélatrice	1		
Tardive	3		
<u>XERODERMIE</u>		9	9,5
<u>SPINULOSISME</u>		2	
<u>ERYTHEME NOUEUX</u>		1 (probable)	
<u>POIKILODERMIE</u>		1	
<u>MELANOSE</u>		2	
<u>RASH ERYTHEMATEUX</u>		1	
<u>ERYTHROSE PALMAIRE</u>		1	

AU TOTAL :

Sur 94 malades, 56 ont présenté
une manifestation cutanée à un moment de leur
évolution, soit 59 %

39 sujets, sur des délais va-
riant de 8 mois à 7 ans, en sont restés in-
demnes.

C O N C L U S I O N S

Les manifestations cutanées au cours de la maladie de HODGKIN sont fréquentes et, compte tenu de l'absence d'homogénéité dans le temps de notre série de malades, nous estimons qu'elles apparaissent dans près de 60 % des cas, chiffre superposable à celui de 53,2 % donné par EPSTEIN, et nettement au-dessus des taux admis au début du siècle.

Nous croyons logique de conserver la séparation entre manifestations spécifiques et non spécifiques, fondée sur l'histologie.

L'atteinte spécifique du derme est rare : nous la classons en trois groupes :

- lésions cutanées survenant sur une hémopathie connue,
- lésions dues à la proximité d'une adénopathie,
- enfin, granulomatose primitivement cutanée, éventualité de loin la plus rare et la plus intéressante pour le dermatologiste.

L'histologie de ces lésions, tout en montrant des signes de malignité, ne reproduit pas toujours le granulome hodgkinien typique.

Nous pensons que les défenses immunitaires contre la prolifération maligne s'exercent au niveau du derme dans des conditions différentes de celles d'un organe lymphoïde.

L'exploration de l'immunité est du plus grand intérêt pronostique lors de lésions primitivement cutanées et permet de prévoir leur extension possible aux ganglions.

Parmi les lésions spécifiques, nous classons l'érythrodermie maligne que nous opposons à l'érythrodermie exfoliante, à notre avis, proche de l'ichtyose, bien que quelques formes de passage avec l'érythrodermie maligne eussent été publiées.

Les manifestations non spécifiques sont de loin les plus fréquentes.

Le prurit occupe, avec 40 % de nos cas, le premier rang de fréquence. Il revêt une grande valeur diagnostique lorsqu'il précède les manifestations ganglionnaires, surtout dans les formes à début médiastinal. Sa pathogénie reste obscure. Le prurigo, dont la fréquence semble diminuer notablement, en est une conséquence.

Le zona vient au deuxième rang et nous pensons que sa fréquence a augmenté avec les thérapeutiques modernes, entraînant une dépression brutale et réversible de l'immunité.

Nous l'observons chez 12 malades, soit 13 %. Sept d'entre eux sont en relation directe avec le traitement dont ils constituent un incident sans valeur pronostique.

En dehors de cette éventualité, il survient le plus souvent en phase inactive de la maladie, mais peut

dans quelques cas, annoncer une poussée évolutive. Il nous semble nécessaire, pour lui accorder une signification, de vérifier le retour des tests immunitaires à la normale, après sa survenue. Sa pathogénie pose le problème des moyens de défense antiviraux et de leur efficacité moindre, chez le hodgkinien.

La production réduite d'interféron a certainement un rôle déterminant. Conformément à l'opinion de la littérature, sa généralisation chez deux sujets de notre série a annoncé une issue fatale à court terme.

L'ichtyose acquise, dont les premiers cas publiés étaient considérés comme des raretés, ne l'est pas autant que classiquement puisque nous en rapportons quatre cas sur 94 malades.

L'étude de ces patients et des publications nous montre que l'aspect qu'elle réalise est, à quelques nuances symptomatiques et topographiques près, celui de l'ichtyose vulgaire.

Nous avons insisté sur la fréquence d'un fond érythémateux, dont l'histologie correspond à un infiltrat périvasculaire banal, pouvant susciter la discussion d'une érythrodermie ichtyosiforme acquise.

Nous avons analysé la complexité et l'intrication des facteurs entrant dans sa pathogénie :

- thermiques, vitaminiques, hépatiques, rénaux et toxiques.

L'apparition d'une ichtyose acquise doit faire rechercher, par tous les moyens, une affection maligne, et, en premier lieu, une maladie de HODGKIN que l'on peut ainsi déceler à un stade de curabilité.

Chez nos quatre malades elle est de pronostic péjoratif, annonçant une forme diffusante pour le premier, témoignant, par son apparition tardive, de l'entrée en phase terminale pour les trois autres.

Nous avons insisté sur la fréquence de la xérodermie et du spinulosisme, formes frustes de l'ichtyose : l'étude de nos neuf cas montre une nette prédilection pour le stade III, que la maladie soit active ou non, en l'absence de perturbations immunitaires majeures chez trois d'entre eux.

Nous signalons ensuite de nombreuses manifestations beaucoup plus rares, que les auteurs imputent à la maladie de HODGKIN : l'acanthosis nigricans est beaucoup plus rarement observé que lors des autres cancers ; un certain nombre d'affections ont une explication autoimmune de leur survenue : dermatomyosite, lupus érythémateux, éruptions pemphigoïdes, vascularites.

L'érythème noueux, manifestation hyperergique est le témoin d'une immunité normale. Les troubles pigmentaires relèvent de plusieurs mécanismes.

Enfin, certaines associations sont trop banales ou font l'objet de trop peu de publications pour que leurs rapports avec la maladie de HODGKIN soient établis avec certitude.

Les déficits immunitaires congénitaux, présentant des altérations cutanées et évoluant vers une hémopathie maligne ne méritent qu'une mention dans le cadre de notre sujet, malgré les difficiles et passionnants problèmes de l'induction de la carcinogénèse qu'ils posent.

La confrontation, entre l'immunité de vingt patients de notre série et l'état de leur tégument, montre un certain parallélisme entre l'intégrité des tests et l'absence de lésion cutanée, faits qui demandent à être confirmés par des travaux ultérieurs.

Vu : Le Président de la Thèse

P. DUGOIS

Vu et Permis d'imprimer
GRENOBLE, le 5 septembre 1972

Le Doyen de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

1. - ACKERMAN A.B. et Col
Acanthosis nigricans associated with Hodgkin's disease. Concurrent remission and exacerbation.
Arch. Derm. Syph. 1967, 95, 202-5

2. - AISENBERG A.C.
Manifestations of immune unresponsiveness in Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1966, 26, 1189

3. - ALLEN A.C.
Mycosis Fongoïdes
in THE SKIN
St Louis, C.V. Mosby, 1954.

4. - ANDREEV V.C., ZLATKOV N.B.
Systemic lupus erythematosus and neoplasia of the lymphoreticular system.
Brit. J. Derm. 1968, 80, 503-8

5. - APLAS S.
Zur klinik, pathogenese und histologie der dermatomyositis.
Arch. Derm. Syph. Berlin, 1954, 193, 1-9

6. - ARMSTRONG R.W., GURWITH M.J., WADDEL D., MERIGAN T.C.
Cutaneous interferon production in patients with Hodgkin's disease and other cancers infected with varicella or vaccinia.
The New England J. of Medicine 1970, 283, 1182-87

7. - ARUNDELL F.D., WILKINSON R.D., HASERICK J.R.
La dermatomyosite et ses rapports avec le cancer
Revue à propos d'une statistique portant sur 25 cas.
Arch. Derm. Syph., 1960, 82, 772-5

8. - ARZT L., FUCHS H.

Hauterkrankungen bei leukosen und leucoblastomen
sowie verwandten zuständen, in Jadassohn J. :
Handbuch der haut und geschlechtskrankheiten.
Berlin, Julius Springer, 1929, 8, 1.

9. - AUTIER J.C.

Contribution à l'étude de la pathogénie du zona.
Zona et hémopathies.
Thèse Med. Paris, 1958, n° 985.

10. - BALBANOV K., ANDREW C.

Ichtyose acquise dans la maladie de Hodgkin.
Der Hautarzt, 1966, 6, 252-56.

11. - BARTON R.L., O'LEARY P.A.

Herpes zoster generalisatus associated with
chronic lymphatic leukemia.
Arch. Derm. Syph., 1945, 51, 263-5.

12. - BAUDINETTO Yvonne

Contribution à l'étude de la maladie de Hodgkin
à forme cutanée ichtyosique.
Thèse Med. Marseille, 1960, n° 84.

13. - BAUM P. MEYER K.H.

Vaccinea gangrenosa et generalisata bei lympho-
granulomatose.
Die Medizinische Welt, 1966, 16, 878-81

14. - BEERMANN H.

Some aspect of cutaneous malignancy.
Am. J. Med. Sci., 1957, 233, 456-74

15. - BEICKERT A.

Lupus erythematosus syndrome bei lymphogranulomatose
Schweiz. med. Wschr., 1958, 88, 668-73

16. - Bensa J.C.

Les troubles de l'immunité dans la maladie de Hodgkin,
à propos de 28 cas.

Thèse med. Grenoble, 1972, à paraître, Sept. 72.

17. - Bertaggia A.

Considerazioni su di un caso di morbo di Hodgkin
con localizzazioni cutanea in un bambino.

Rivista di anatomia patologica, 1966, 26, 107-20.

18. - Bluefarb S.M.

Cutaneous manifestations of the malignant lymphomas.
ILINOIS, Springfield, 1959.

19. - Bluefarb S.M.

Is mycosis fungoides an entity.

Arch. Derm. Syph., 1955, 71, 293-302.

20. - Bluefarb S.M.

Cutaneous manifestations of multiple myeloma.

Arch. Derm. Syph., 1955, 72, 506-22

21. - Boder E., Sedgwick R.P.

Ataxia telangiectasia. A review of 101 cases.

Little Club Clinics in Develop. Med., 1963, 8, 110.

22. - Bonnet J., Calas E., Davin A., Florens A., Tasso F.

Maladie de Hodgkin révélée par un prurigo lymphadé-
nique de Dubreuilh.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1962, 69, 792.

23. - Boudin G. et coll.

Maladie de Hodgkin avec manifestations neurologiques.
Prurit et éruption hodgkinienne à topographie hémip-
légique ; essai d'interprétation de leur absence
dans toute la moitié du corps où existent des trou-
bles objectifs dissociés de la sensibilité.

Rev. Neur. 1949, 81, 123.

24. - BOUDIN G. et coll.

Dermatose ichtyosiforme et Hodgkin intestinal ;
perforation sous cortisone.

Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1955, 71, 550-8

25. - BUREAU Y.

Les syndromes dermatologiques paraneoplasiques.
in XXXVème Congrès Français de Médecine.

Paris, Masson, 1965, 95, 121.

26. - BUREAU Y., BARRIERE H., LITOUX P., BUREAU B.

Maladie de Hodgkin avec tumeur cutanée.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1966, 73, 426-27.

27. - BUREAU Y., PICARD R., BARRIERE H.

Ichtyose acquise et maladie de Hodgkin.

Ann. Soc. Franç. dermat. et syph., 1958, 85, 30-40.

28. - BURGOON C.S.

Natural history of herpes zoster.

J.A.M.A., 1957, 164, 265-69.

29. - CALDWELL I.W., MONTGOMERY P.R.

Toxic epidermal necrolysis and malignant lymphomas.

Brit. J. Derm., 1967, 79, 287-97

30. - CANDREVIOTIS N.

Hämatoxyliinkörperchen (hematixylin bodies) in lympho-
granulom. Die bedeutung dieser festellung für die
nichtsecifität dieser körperchen für den lupus ery-
thematosus disseminatus.

Zentbl. allg. path. anat., 1959, 99, 191-8.

31. - CARLIZZA L.

Statti ittiosiformi della cute e malatteria di Hodgkin.

Il Policlinico Sezione Pratica, 1959, 66, 518-22.

32. - CARRERA J.L., DORESKE F.

Observacion de linfogranulomatosis maligna con prurigo.

Rev. Argent. Dermatosisif., 1946, 30, 131-9.

33. - CARROLL F.

The natural history of herpes zoster.

J.A.M. A., 1967, 164, 265-69.

34. - CHEVALLIER P. et BERNARD J.

Maladie de Hodgkin

Paris, Masson et Cie, 1932.

35. - CHRISTIANSON H.B., BRUNSTING J.A., PERRY H.O.

Dermatomyositis

Arch. Derm. Syph., 1956, 74, 581-9.

36. - CHRISTIANSON H.B., FINE R.M.

Vascularitis with or without panniculitis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma.

Southern med., 1967, 60, 567-75.

37. - COLE H.N.

The cutaneous manifestations of Hodgkin's disease : lymphogranulomatosis.

J.A.M.A., 1917, 69, 341-48.

38. - COLOMB D., PLAUCHU M., PIANTE M.

Nouveau cas d'ichtyose révélatrice d'une maladie de Hodgkin totalement méconnue.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1969, 76, 64-5.

39. - CONRAD J.

L'association zona et hemopathie ganglionnaires malignes (lymphose et maladie de Hodgkin), à propos de 27 observations.

Thèse Med. Lyon, 1961, n° 257.

40. - CORNIL L., PAILLAS J.E.

Sur les rapports des leucemies, du zona et de la varicelle.

Progr. Med., 1934, 40, 1529-33.

41. - COWEN M.

Relations entre affections cutanées et hémopathies malignes : à propos d'un cas de parapsoriasis terminé par une maladie de Hodgkin.

Thèse Med. Marseille 1962, n° 12.

42. - CRAVER L.F.

Itching in Hodgkin's disease.

M. Clin. North America, 1935, 19, 967-70.

43. - CREIGHTON J.S., DEWAR W.A.

Herpes zoster during steroid therapy.

Brit. M.J., 1957, 1, 648-49.

44. - CURTH H.O.

The site and histologie on the cancer associated with malignant acanthosis nigricans.

Cancer, 1962, 15, 364-82.

45. - CURTISS A.C., BLAYLOCK H.C., HARTELLE E.R.

Malignant lesions associated with dermatomyositis.

J. Amer. med. ass., 1952, 150, 844-6.

46. - DAMASHEK W.

Immunocytes and immunoproliferative disorders. in The thymus : experimental and clinical.

London, G.E.W. Wolstenholme, p 399.

47. - DAYAN A.D.

Dissemination of herpes zoster in the reticuloses.

J. Roengenol. 1964, 92, 116-23.

48. - DEEP A. and al.

Leucoencephalopathy and dermatomyositis in Hodgkin's disease.

Arch. Int. Med., 1964, 2, 164-6.

49. - DE GIORGIO A., MEZZADRA G.

Su un caso di linfogranulomatosi maligna a probabile inizio primitivo cutaneo e sui rapporti con la mycosi fungoide a tumori d'emblée.

Gior. Ital. Dermat. e Sif., 1946, 87, 282-90.

50. - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., VERON P.

Ichtyose diffuse au cours d'une maladie de Hodgkin : carence extrême en vitamine A.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1961, 68, 12.

51. - DEGOS R. et col.

Confrontation anatomo-clinique de 129 hémoréticulopathies malignes cutanées.

Ann. Soc. Franç. dermat. et syph., 1965, 92, 121-7.

52. - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., TINTHOIN J.F.

Ichtyose tardive diffuse avec réticulo-sarcome ganglionnaire.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1962, 69, 596-7.

53. - DEGOS R.

Maladie de HODGKIN à forme cutanée.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1969, 75, 421.

54. - DOBES W.L. and al.

Granulomatous Hodgkin's disease of the skin with extreme eosinophilia (Eosinophilic granuloma of the skin).

Arch. Derm. Syph., 1947, 55, 212-21.

55. - DUGOIS P., AMBLARD P., IMBERT R.
Ataxie télangiectasie et maladie de Hodgkin
(à propos d'une observation).
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1967, 74, 507-10.
56. - DUGOIS P., AMBLARD P., DUFOUR H.
Un nouveau cas d'ichtyose apparue tardivement sur
maladie de Hodgkin.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1966, 85, 329-30.
57. - DUJARDIN et VAN DER MEIREN.
Lymphogranulomatose maligne à manifestations cutanées
prédominantes, préluant aux adénopathies ; forme si-
mulant le mycosis fongoïde.
Ann. Soc. Franç. dermat. et syph. 1937, 1451-54.
58. - DUPERRAT B. et col.
Ichtyosis cachecticorum chez un hodgkinien :
effondrement de la vitamine A.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1961, 68, 179-82.
59. - DURAND H., COTTENOT P., MAMOU H.
Les formes cutanées ulcéreuses de la maladie de
Hodgkin.
Presse Med. 1938, 2, 1723-25.
60. - DUVERNE J., BONAYME R. et MOUNIER.
Maladie de Hodgkin rapidement mortelle, apparue chez
une femme présentant des lésions de poïkilodermie
très ancienne.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph. 1948, 1, 86.
61. - DUVERNE J., MULLER B., MOUNIER R. et Blanchet.
Zonas nécrotiques sévères avec généralisation dans un
cas, au cours d'hémopathies traitées par corticothérapie.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1957, 64, 433-35.

62. - ECKHARDT W.F., HEBART G.W.
Severe herpes zoster during corticosteroid therapy.
1961, 108, 594-98.
63. - ENGLISH R.S.
Generalized anhydrosis associated with Hodgkin's
disease and acquired ichthyosis.
Ann. Int. Med., 1963, 58, 676-81.
65. - EPSTEIN I., Mac EACHERN K.
Dermatologic manifestations of the lymphoblastoma-
leukemia group.
Arch. int. Med., 1937, 60, 867-75.
66. - EUGENIS C.
Les manifestations cerebro-medullaires de l'adénie
éosinophile prurigène.
Thèse Med. Lyon, 1929.
67. - EVANS T.G.
A case of ulcerating Hodgkin's disease.
Brit. Med. Journ., 1954, 16, 136-38.
68. - FAIRBURN E.A.
Primary cutaneous Hodgkin disease.
Brit. J. Dermat., 1960, 69, 504-5.
69. - FANIELLE H.
Forme cutanée ulcéreuse de la lymphogranulomatose
maligne.
Liège Med., 1934, 27, 889-92.
70. - FERREIRA MARQUES J.
Herpes generalisatus bei leukämia
Arch. Dermat. u. Syph., 1937, 176, 295-308.
71. - FORMAN L.
Ichthyosiform hyperkeratosis with malignant glands.
Brit. J. Dermat., 1953, 65, 30.

72. - FREND H.

Zoster und leukämia. Ein beitrage zur kenntnis des
symptomatischen zoster.

Arch. f. Derm. u. Syph., 1928, 154, 476-89.

73. - GADRAT J.

Considérations sur la lymphogranulomatose primitive
de la peau.

Ann. Soc. Franç. dermat. et syph., 1948, 8, 106-7.

74. - GATE J., PELLERAT J., SPIRA C.

Poikilodermie. Apparition récente d'une lymphogranulomatose maligne.

Lyon Med., 1950, 82, 106-7.

75. - GERBAUT P., WAYOFF M., LORRAIN J., MONTAUT J., MATHIEU J.

Localisation cutanée d'une lymphogranulomatose maligne
au niveau du conduit auditif.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1957, 64, 484-5.

76. - GLAZEBROK A.J. and al.

Ichtyosiform changes of the skin associated with internal diseases.

Arch. Derm. Syph., 1947, 55, 28-35.

77. - GLAZEBROK A.J., TOMASZEWSKI W.

Ichtyosiform atrophy of the skin in Hodgkin's disease.

Arch. Derm. Syph., 1944, 50, 85-90.

78. - GOFFINET D.R., GLADSTEIN E.J.

Herpes zoster, varicella infection and lymphoma.

Ann. Int. Med., 1972, 76, 235-40.

79. - GOLDMAN J.M., HOBBS J.R.

The immunoglobulins in Hodgkin's disease.

Immunology, 1967, 13, 421-31.

80. - GOOD R.A., KELLY W.D., ROSTEIN J., VARCO R.L.
Immunological deficiency diseases.
Progr. Allergy, 1962, 6, 187-319.
81. - GRACIANSKY (De) O., BASSENNE C., GUILLAIN J.
Mycosis fongoïde érythrodermique. Aspect d'ichtyose.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1968, 75, 437.
82. - GRACIANSKY (DE) P., GRUPPER Ch.
Reticulose cutanée d'apparence orthoplasique avec
atteinte ganglionnaire maligne et précédée d'une
amylose érythémateuse.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1962, 69, 189.
83. - HAGGERTY R.J., ELEY R.C.
Varicella and cortison.
Pediatrics, 1956, 18, 160-2.
84. - HAUSNER W.
Primär generalisierter herpes zoster als todesursa-
che bei chronischer lymphogranulomatose.
Medizinische Klinik, 1952, 47, 1053-54.
85. - HEWITT J.
Les manifestations cutanées de la maladie de Hodgkin.
Vie Médicale 1964, 45, 1626-30.
86. - IMBERT R.
Considérations sur les désordres immunologiques, cyto-
génétiques et lymphoréticulaires de l'ataxie-télangiec-
tasie (à propos d'un cas associé à une maladie de
Hodgkin).
Thèse Med. Grenoble, 1969, n° 7.
87. - JOULIA P., LE COULANT P., TEXIER L. et FRUCHARD.
Maladie de Hodgkin à manifestations cutanées précédée
trois ans auparavant d'une éruption bulleuse à type
de pemphigus.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1955, 62, 398-9.

88. - KAPLAN L., TULLY J.B.
Visceral viral dissemination in patient with broncho-
genic carcinoma.
A.M.A. Arch. Path., 1953, 56, 312-22.
89. - KELLY W.D., GOOD R.A., VARCO R.L.
Anergy and skin homograft survival in HODGKIN's
disease.
Surg., Gynec., Obst., 1958, 107, 565-70.
90. - KLEINE-NATROP H.E., JACOBI H., ENGEL S.
Un cas de mucinose-lymphogranulomatose.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1970, 77, 41-2.
91. - KNOTH W.
Zur kenntnis unspezifischer begleitdermatosen bei
Lymphogranulomatose.
Med. Welt, 1968, 3, 170-7.
92. - KREYSEL H.W.
Hautveränderungen bei der lymphogranulomatose.
Munch. Med. Wschr., 1964, 10, 1927-31.
93. - KUENTZ M.
Etude statistique, clinique et thérapeutique de la
granulomatose maligne. A propos de 170 observations.
Thèse Med. Lyon, 1954-55, n° 178.
94. - LAGARDE C., CHAVERGNE J., HOERNI B.
La maladie de Hodgkin.
Paris, Masson, 1971.
95. - LANE J.E.
Poikiloderma atrophicans vasculare.
Arch. Derm. Syph., 1923, 8, 372-81.

96. - LE COULAND P., TEXIER L., MALVILLE J.
Le mycosis fongoïde existe-il ?
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1960, 67, 406-7.
97. - LENG LEVY J., DAVID-CHAUSSE F., LAGOARDE J., PICOT C.
Polymyosite précurseur d'une maladie de Hodgkin.
Rev. Ass. Med. Langue Fr., 1966, 2, 164-6.
98. - MAC CORMAC H.
Mycosis fongoïde treated by malaria, terminating
in Hodgkin's disease.
Brit. Med. J., 1941, 2, 645-46.
99. - MARCHAL G., DUHAMEL G.
Maladie de Hodgkin.
Encycl. méd.-chir., 1965, 13030 A20.
100. - MARGAROT J., RIMBAUD P., RAVOIRE J.
Maladie de Hodgkin à localisation inguinale avec
tumeur cutanée ulcérée.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1939, 46, 341-4.
101. - MARKOWITZ M., TRINGALI M.
Hodgkin's disease and exfoliative dermatitis.
New York State Journal of Medicine, 1962, December 15,
3970-73.
102. - MARTEL J.
A propos de l'observation d'un cas de syndrome de
Bloom. Problèmes diagnostiques, évolutifs et cyto-
génétiques.
Thèse Med. Grenoble, 1972, n°34.
103. - MATRAS A.
Beitrag zur formenreicherung der hauter scheinung bei der
lymphogranulomatose (Paltauf Sternberg).
Derm. Wschr., 1967, 153, 281-8.

104. - MEIREN (Van Der) L.
Trois cas de Hodgkin cutané dont la nature a été
établie par l'histologie.
Ann. Soc. Franç. dermat. et syph. 1947, 7, 37.
105. - MERSELIS J.G.
Disseminated herpes zoster. A report of 17 cases.
Arch. Int. Med., 1964, 113, 679-86.
106. - MESCON H.
Acquired ichthyosis associated with Hodgkin's disease.
Arch. Derm. Syph., 1962, 86, 124-25.
107. - MIDANA A.
Considerazioni cliniche e statistiche sui rapporti
fra dermatomyosite e tumori viscerali profondi.
Minerva Derm., 1962, 37, 345-9.
108. - MIDDLETON W.S.
Some clinical caprices of Hodgkin's disease.
Ann. of Int. Med. 1937, 11, 448-68.
109. - MITCHELL SAMS W., HARVILLE D.D., WINKELMANN K.
Necrotising vasculitis associated with lethal
reticuloendothelial diseases.
Brit. J. Derm., 1968, 80, 555-60.
110. - MONTGOMERY H.
Exfoliative dermatosis and malignant erythrodermia.
Arch. Derm. Syph. 1933, 27, 253-73.
111. - MONTGOMERY H., Mc CREIGHT W.G.
Disseminated lupus erythematosus.
Arch. Derm. Syph., 1949, 60, 356-60.

112. - MORGAS (De) J.M., KIERLAND R.R.
Outcome of patients with herpes zoster.
A.M.A. Arch. Derm., 1957, 75, 193-6.
113. - MOSCHELLA S.M., KRETZSCHMAR H.O.
The treatment of pruritus in Hodgkin's disease
with Demecolcine (Colcemid).
Arch. Derm. Syph., 1959, 79, 536-41.
114. - MUGLER A., KEMPF I.
Action remarquable de la colchicine dans un cas
de prurit hodgkinien prolongé.
Strasbourg Med., 1953, 4, 601-2.
115. - NIELSEN L.B., MISSAL M.E., CONDEMI J.J.
Appearance of Hodgkin's disease in a patient with
systemic lupus erythematosus.
Cancer, Philad., 20, 1930.
116. - PAGE A.R., HANSEN A.E., GOOD R.A.
Occurrence of leukemia and lymphoma in patients
with agamma-globulinemia.
Blood, 1963, 21, 197-207.
117. - PANCOAST H.K., PANDERGRAS E.P.
The occurrence of herpes zoster in Hodgkin's disease.
Am. J.M. Sc., 1924, 168, 326.
118. - PAOLI J. et col.
Tumeur ulcérée géante du cou de nature Hodgkinienne.
Bull. Soc. Franç., 1965, 72, 698.
119. - PELLERAT J., THIVOLET J.
Maladie de Hodgkin avec réaction cutanée à type de
lupus érythémateux.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1951, 58, 177.

120. - PESSANO J., MOSTO D.

Linfogranulomatosis maligna (enfermedad de Hodgkin)
associada a manifestaciones cutaneas con caracteres
des prurigo agudo.

Revista Argentina de Dermatosifilologia, 1933, 23,
135-42.

121. - PIACENTINI G.

Efficacia degli antomitotici nel trattamento della
ipercheratosi ittiosiforme generalisata in corso di
linfogranulomatosi maligna.

Gior. Ital. chemioter., 1956, 3, 578-84.

122. - PIAGGIO BLANCO R.A., MONTERO E.D.

Manifestaciones cutaneas en el curso de la enfermedad
de Hodgkin y la linfosarcomatosis.

Ann. Fac. Med. Montevideo, 1952, 37, 375-96.

123. - PIERI J., et col.

Coexistence de zona et de lymphogranulomatose maligne
au cours d'une petite épidémie de varicelle.

Bull. Mem.. Soc. Med. Hop., Paris, 1937, 33, 1490-94.

124. - PIERI J., TEMINE P., PRIVAT Y., BAUDINETTO Y.

Etat ichtyosique diffus associé à une maladie de
Hodgkin.

Marseille Med. 1962, 99, 325-7.

125. - PILLY E.

Maladies Infectieuses.

Lille, Crouan et Roques, 1971.

126. - MINKEL D.

Chickenpox and leukemia.

J. Pediat., 1961, 58, 729-37.

127. - POINSO R., LAVAL P., HAWTHORN E., DELPIN.
Erythème noueux et nodules sous cutanés d'origine
lymphogranulomateuse au cours de la maladie de
Hodgkin.
Marseille Med., 1944, 3, 144-48.
128. - POLLINI G., SEGHIZZI P.
Linfogranuloma cutaneo in soggetto esposto ad
irritanti locali.
G. Clin. Med., 1964, 45, 217-225.
129. - PUIG R.
Zona et lymphogranulomatose maligne.
Soc. Med. Hop., Paris, 1952, 68, 1119-21.
130. - RAAB W.
Eine besondere klinische verlaufform des morbus
Hodgkin bei herpes zoster.
Zeitschrift für haut und geschlechtskrankheiten
1962, 33, 77-83.
131. - RAVETTA M.
Erpes zoster nel dicorsi del linfogranuloma maligno.
Hematologica, 1941, 23, 1303.
132. - REICHES A.J.
Acquired ichthyosis, report of a case associated
with brest carcinoma.
Urol. & Cutan. Rev., 1950, 54, 160-3.
133. - REIMAN H.A., HAVENS W.P., HERBERT P.A.
Hodgkin's disease with specific lesions apparing
first in the skin.
Arch. Int. Med., 1942, 70, 434-43.

134. - RIMBAUD et col.

Mélanodermie au cours d'une maladie de Hodgkin
d'évolution subaiguë.

Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1954, 61, 148-151.

135. - RONCHESE F.

Ichtyosiform atrophy of the skin in Hodgkin's disease.
Arch. Derm. Syph., 1943, 47, 778-81.

136. - SAMMAN P.D.

Hodgkin's disease : Cutaneous manifestations.
Proc. Roy. Soc. Med., 1967, 60, 336-7.

137. - SANDERSON K.V.

Hodgkin's disease, acanthosis nigricans and tinea of
the palms, soles and nails.

Proc. Roy. Soc. Med., 1967, 55, 960-61.

138. - SCHMITT H.G., THIERFELDER F.

Herpes zoster nach Röntgenbehandlung strahlentherapie.
1954, 93, 417-33.

139. - SCHNEIDER M., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., HAYAT M.,
OTMEZGUINE Y., MATHE G.

Les réponses immunitaires au cours de la maladie de
Hodgkin.

Presse Med., 1970, 78, 1769-74.

140. - SEELENTAG W.

Herpes zoster und roentgenbehandlung.

Ein beitrag zur die ursache herpes zoster.

Strahlentherapie, 1955, 98, 582-606.

141. - SENEAR F.E., CARO M.R.

Ulcerative Hodgkin's disease of the skin.

Arch. Derm. Syph., 1937, 35, 114-28.

142. - SEZARY A.

Classification des réticulo-enthélioses.

Presse Med., 1941, 54, 666-68.

143. - SHANBROM E., MILLER S., HAAR H.

Herpes zoster in hematologic neoplasia.

Some unusual manifestations.

An. Int. Med., 1960, 53, 523-33.

144. - SHATIN H.

Ichthyosiform atrophy of the skin in Hodgkin's disease.

Arch. Derm. Syph., 1969, 99, 247-48.

145. - SNEDDON I.B.

Acquired ichthyosis in Hodgkin's disease.

Brit. Med. Journ., 1955, 1, 763-4.

146. - SOKAL J.E.

Varicella-zoster infection in Hodgkin's disease.

Clinical and epidemiological aspects.

Amer. J. Med., 1965, 39, 452-63.

147. - STEVANOVIC D.V.

Hodgkin's disease of the skin. Acquired ichthyosis preceding tumoral and ulcerative lesions for several years.

Arch. Derm. Syph., 1960, 82, 96-9.

148. - STRAUSS J.S.

Localized ichthyosiform skin lesions associated with Hodgkin's disease.

Arch. Derm. Syph., 1962, 86, 125-26.

149. - SYMERS D.

Mycosis fungoïde as a clinical and pathologic non existent.

Arch. Derm. Syph., 1932, 25, 1-5.

150. - SZUR L., HARRISON C.V., LEVENEG M., SAMMAN P.D.
Primary cutaneous Hodgkin's disease.
Lancet, 1970, 1, 1017-21.
151. - TEMIME P., COURLIER L., PRIVAT Y., TASSO F.
Maladie de Hodgkin avec localisation au cuir chevelu,
traitée par vincaloblastine.
Bull. Soc. Franç., dermat. et syph., 1963, 70, 648-49.
152. - TEMIME P., PRIVAT Y., ALERINI P.
Localisation cutanée d'une maladie de Hodgkin.
Bull. Soc. Franç. dermat. et syph., 1965, 72, 750-2.
153. - TRITSCH H.
Poikiloderma atrophicans vascularis bei maligner
lymphogranulomatose Paltauf-Sternberg.
Archiv. f. clin. u. exp. dermatologie, 1955, 56, 10-20.
154. - WADDINGTON E.
Poikiloderma and mycosis fungoïde.
Proc. Roy. Soc. Med., 1951, 44, 674-5.
155. - WAGNER O.
Die eosinophilie und das hautjucken bei lymphogranuloma-
tose.
Scheiz. Med. Wschr., 1948, 30, 745-8.
156. - WATRIN J., FLORENTIN P., JACOB P., DOLLANDER A.
Lymphogranulomatose maligne à manifestations cutanées
généralisées.
Rev. Med., Nancy, 1942, 68, 198-9.
157. - WEIDMAN A., FRANCK A.
Hodgkin's disease associated with urticaria pigmentosa.
Arch. Derm. Syph., 1963, 88, 167-71.

158. - WELCH J.L., EPSTEIN I.
Acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. Report of a case
J.A.M.A., 1952, 148, 1221-23.
159. - WILSON H.T.H.
Exfoliative dermatitis : its etiology and prognosis.
Arch. Derm. Syph., 1954, 69, 577-88.
160. - WINKELMANN R.K., DITTO W.B.
Cutaneous visceral syndromes of necrotizing or "allergic"
angiitis : a study of 38 cases.
Medicine, Balt., 1964, 43, 59-71.
161. - WORMS R., PEQUIGNOT H., ISRAEL L.
Dermatose exfoliante généralisée au cours d'un réticulo-
sarcome ganglionnaire de l'aisselle. Disparition rapide
et complète des lésions après exérèse de la tumeur.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop., Paris, 1951, 67, 343-45..
162. - WRIGHT E.T., WINER L.H. and al.
Herpes zoster and malignancy.
Arch. Derm. Syph., 1961, 84, 242-44.
163. - ZIEGLER H.
Die Hodgkinische Krankheit.
Jena, Gustav Fischer, 1911.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I	-	Introduction	1
CHAPITRE II	-	Historique	2
CHAPITRE III	-	Plan d'étude	4
CHAPITRE IV	-	Manifestations spécifiques	
		Définition - Historique	6
		Etiologie	7
		Aspects cliniques	7
		Aspects histologiques	10
		Place dans l'affection	15
		Nosologie	25
		Diagnostic différentiel	28
		Pathogénie	29
		Valeur pronostique	29
		Thérapeutique § §	31
CHAPITRE V	-	Manifestations non spécifiques	
		Le prurit	34
		Le prurigo	41
		Le zona	44
		L'ichtyose	59
		L'érythrodermie exfoliante	77
		L'acanthosis nigricans	81
		La dermatomyosite	82
		Le lupus érythémateux	83
		Les pigmentations	84
		L'érythème noueux	86

	Les aspects poïkilodermiques ...	87
	L'urticaire pigmentaire	89
	Les éruptions bulleuses	90
	Le syndrome de LYELL	90
	Les vascularites	91
	L'amylose	91
	La mucinose	92
	Rash érythémateux et éruptions urticariennes	92
	L'érythroïse palmaire	93
CHAPITRE VI	- Syndromes immunopriés à manifesta- tions cutanées et maladie de HODGKIN Essai de corrélation entre immunolo- gie et manifestations cutanées de cette affection	94
CHAPITRE VII	- Tableau récapitulatif de notre série	98
Conclusions		100
Bibliographie		105

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine,

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire, usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
